

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N° 622

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

**Henri SOLIGNAC**

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Février 1919, à Saint-Alban (Lozère)

Présentée et soutenue publiquement le 21 JUIN 1951 19

# LES MALADIES DE BASEDOW A CHOLESTÉROLÉMIE ÉLEVÉE

Clinique - Physio-pathologie - Thérapeutique

Président : M. RICHET, Professeur.

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
1951



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

**Henri SOLIGNAC**

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Février 1919, à Saint-Alban (Lozère)

---

*Présentée et soutenue publiquement le ..... 19*

---

LES MALADIES DE BASEDOW  
A CHOLESTÉROLÉMIE ÉLEVÉE

---

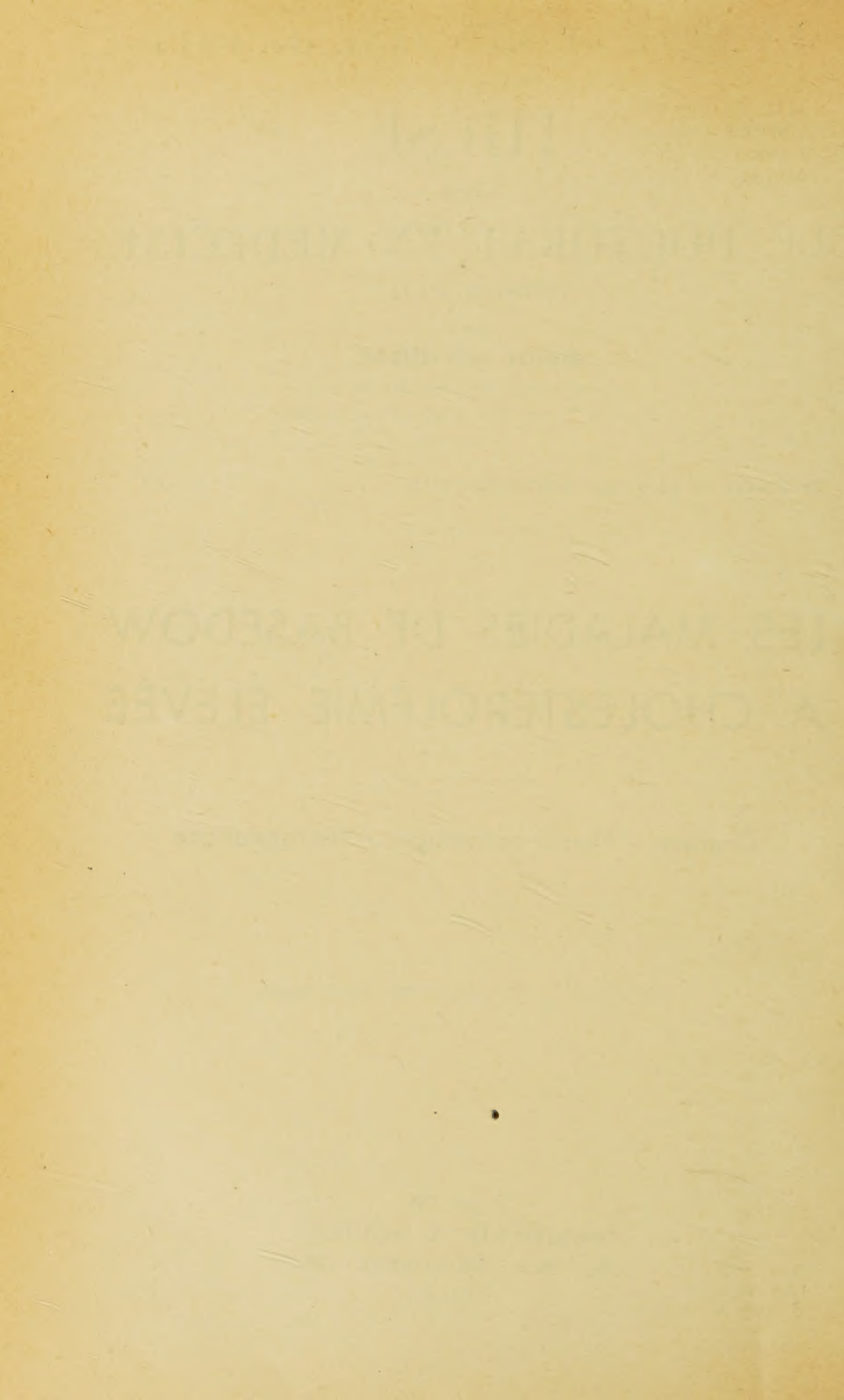
Clinique - Physio-pathologie - Thérapeutique

---

Président : M. RICHET, Professeur.

---

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
1951



# DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN. . . . . Léon BINET  
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR . . . . . Jean VERNE

### I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                                                            |                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                                                         | OLIVIER (E.)                          |
| Anatomie pathologique . . . . .                                                                            | LEROUX (R.)                           |
| Bactériologie . . . . .                                                                                    | GASTINEL (P.)                         |
| Biologie médicale . . . . .                                                                                | VERNE (J.)                            |
| Cancérologie médicale et sociale . . . . .                                                                 | HUGUENIN (R.)                         |
| Carcinologie . . . . .                                                                                     | OBERLING (C.)                         |
| Chimie médicale . . . . .                                                                                  | POLONOVSKI (M.)                       |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                                                          | Hôtel-Dieu . . . . . BROcq (P.)       |
|                                                                                                            | Saint-Antoine . . . . . CADENAT (F.)  |
|                                                                                                            | Salpêtrière . . . . . MONDOR (H.)     |
|                                                                                                            | Cochin . . . . . QUENU (J.)           |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopé-<br>dique . . . . .                                           | MERLE D'AUBIGNE (R.)                  |
| Clinique de cardiologie . . . . .                                                                          | DONZELOT (E.)                         |
| Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie . . . . .                                                  | FEVRE (M.)                            |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire . . . . .                                                          | MONOD (R.)                            |
| Clinique de la tuberculose . . . . .                                                                       | BERNARD (E.)                          |
| Clinique de neuro-chirurgie . . . . .                                                                      | PETIT-DUTAILLIS (D.)                  |
| Clinique de puériculture . . . . .                                                                         | LELONG (M.)                           |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .                                                  | GOUGEROT (H.)                         |
| Clinique des maladies du sang . . . . .                                                                    | CHEVALLIER (P.)                       |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                                                         | ALAJOUANINE (T.)                      |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                                                                | DEBRE (R.)                            |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .                                                               | MOLLARET (F.)                         |
| Clinique des maladies mentales et de l'en-<br>céphale . . . . .                                            | DELAY (J.)                            |
| Clinique gynécologique . . . . .                                                                           | MOCQUOT (P.)                          |
| Cliniques médicales . . . . .                                                                              | Hôtel-Dieu . . . . . BENARD (H.)      |
|                                                                                                            | Bichat . . . . . LAROCHE (G.)         |
|                                                                                                            | Cochin . . . . . HARVIER (P.)         |
|                                                                                                            | Pitié . . . . . LIAN (C.)             |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie théra-<br>peutique . . . . .                                        | JUSTIN-BESANÇON (L.)                  |
| Clinique médicale propédeutique . . . . .                                                                  | PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)            |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                                          | Tarnier . . . . . LANTUEJOUL (P.)     |
|                                                                                                            | Baudelocque . . . . . LEVY-SOLAL (E.) |
|                                                                                                            | Port-Royal . . . . . PORTES (L.)      |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                                                         | VELTER (E.)                           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .                                                                | LEMAITRE (F.)                         |
| Clinique physio-pathologique des problèmes ali-<br>mentaires ( <i>chaire à titre personnel</i> ) . . . . . | RICHET (C.)                           |
| Clinique psychiatrique infantile . . . . .                                                                 | HEUYER (C.)                           |
| Clinique rhumatologique . . . . .                                                                          | COSTE (F.)                            |
| Clinique stomatologique . . . . .                                                                          | DECHAUME (M.)                         |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                                                              | SENEQUE (J.)                          |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                                                                  | CHABROL (E.)                          |
| Clinique urologique . . . . .                                                                              | FEY (B.)                              |
| Embryologie . . . . .                                                                                      | GIROUD (A.)                           |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                                                       | BARIETY (M.)                          |
| Histologie . . . . .                                                                                       | CHAMPY (C.)                           |
| Hygiène et clinique de la première enfance . . . . .                                                       | CATHALA (J.)                          |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                                                                   | JOANNON (C.)                          |
| Médecine de Travail . . . . .                                                                              | DESOILLE (H.)                         |

|                                                  |                            |
|--------------------------------------------------|----------------------------|
| Médecine légale . . . . .                        | P'IEDELIEVRE (R.)          |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale . . | GAILLIARD (H.)             |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                | DE GAUDART D'ALLAINES (F.) |
| Pathologie exotique . . . . .                    | LAVIER (G.)                |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .   | LEMAIRE (A.)               |
| Pathologie médicale . . . . .                    | MOREAU (R.)                |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .  | DE GENNES (L.)             |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .      | HAZARD (R.)                |
| Physiologie . . . . .                            | BINET (L.)                 |
| Physique médicale . . . . .                      | STROHL (A.)                |
| Radiologie médicale . . . . .                    | DESGREZ (H.)               |
| Technique chirurgicale . . . . .                 | MOULONGUET (P.)            |
| Thérapeutique . . . . .                          | TURPIN (R.)                |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

| MM.                                     |                                              | MM.                                   |                                              |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|
| Anatomie . . . . .                      | CORDIER (J.-C.)<br>Pr. s. ch.                | Pathologie<br>chirurgicale . . . . .  | HUGUIER (J.)<br>LAURENCE (G.)<br>LEGER (L.)  |
|                                         | DEBEYRE (J.)                                 |                                       | OLIVIER (CL.)                                |
|                                         | DELMAS (A.)                                  |                                       | PADOVANI (P.)                                |
| Anatomie<br>pathologique . . . . .      | Mlle GAUTHIER-<br>VILLARS (P.)<br>Pr. s. ch. | Pathologie<br>expérimentale . . . . . | POILLEUX (M.)<br>ROUX (M.)<br>RUDLER (J.-C.) |
|                                         | BUSSER (F.)                                  |                                       | VERNE (J.-M.)                                |
|                                         | FASQUELLE (R.)                               |                                       |                                              |
| Bactériologie . . . . .                 | NEVOT (A.)                                   |                                       |                                              |
|                                         |                                              |                                       |                                              |
|                                         |                                              |                                       |                                              |
| Biologie<br>médicale . . . . .          | BOURLIERE (F.)                               |                                       | MERKLEN (P.)                                 |
|                                         | ETTORI (J.)                                  |                                       | BERNARD (J.)                                 |
|                                         | Pr. s. ch.                                   |                                       | BOUDIN (G.)                                  |
| Chimie<br>médicale . . . . .            | JAYLE (M.-F.)<br>Pr. s. ch.                  |                                       | CASTAIGNE (P.)                               |
|                                         | SCHAPIRA (G.)                                |                                       | CONTE (M.)                                   |
|                                         |                                              |                                       | DECOURT (J.)                                 |
| Dermato-<br>syphiligraphie . . . . .    | DEGOS (R.)                                   | Pathologie<br>médicale . . . . .      | DOMART (A.)<br>DREYFUS (Gilbert)             |
|                                         | BULLIARD (H.)<br>Pr. s. ch.                  |                                       | FAUVERT (R.)                                 |
|                                         | COUJARD (R.)                                 |                                       | HAMBURGER (J.)                               |
| Histologie . . . . .                    | DESCLAUX (P.)                                |                                       | KOURILSKY (R.)                               |
|                                         | DEBRAY (C.)                                  |                                       | LAMY (M.)                                    |
|                                         | BOYER (J.)                                   |                                       | MAURIC (G.)                                  |
| Hygiène . . . . .                       | DEPARIS (M.)                                 |                                       | MILLIEZ (P.)                                 |
|                                         | DEROBERT (L.)                                |                                       | PERRAULT (M.)                                |
|                                         | GAULTIER (J.)                                |                                       | RAMBERT (P.)                                 |
| Médecine légale . . . . .               |                                              |                                       | THIEFFRY (St.)                               |
|                                         |                                              |                                       | TURIAF (J.)                                  |
|                                         |                                              |                                       |                                              |
| Neurochirurgie . . . . .                | N...                                         | Pédiatrie . . . . .                   | LAPLANE (R.)<br>MARIE (J.)                   |
|                                         | SEIZE (S. de)                                |                                       | LEVY (Mlle J.)                               |
|                                         | GRASSET (J.)                                 |                                       | Pr. s. ch.                                   |
| Neurologie . . . . .                    | LEPAGE (F.)                                  | Pharmacologie . . . . .               | CHEYMOL (J.-H.)                              |
|                                         | MAYER (M.)                                   |                                       |                                              |
|                                         | MERGER (R.)                                  |                                       |                                              |
| Obstétrique . . . . .                   | RAVINA (J.)                                  | Physiologie . . . . .                 | BARGETON (D.)<br>PARROT (J.-L.)              |
|                                         | VARANGOT (J.)                                |                                       |                                              |
|                                         |                                              |                                       |                                              |
| Ophtalmologie . . . . .                 | OFFRET (G.)                                  | Physique<br>médicale . . . . .        | DOGNON (A.)<br>Pr. s. ch.                    |
|                                         | DESVIGNES (P.)                               |                                       | DJOURNO (A.)                                 |
|                                         | HALPHEN (E.)                                 |                                       | GOUGEROT (L.)                                |
| Oto-rhino-<br>laryngologie . . . . .    | Pr. s. ch.                                   | Psychiatrie . . . . .                 | BARUK (H.)                                   |
|                                         | MADURO (R.)                                  |                                       |                                              |
|                                         |                                              |                                       |                                              |
| Parasitologie . . . . .                 | BRUMPT (L.)                                  | Psychiatrie<br>infantile . . . . .    | MICHAUX (L.)                                 |
|                                         |                                              |                                       |                                              |
|                                         |                                              |                                       |                                              |
| Parasitologie<br>coloniale ff . . . . . | CHABAUD                                      | Stomatologie . . . . .                | CHAPUT (Mme A.)                              |
|                                         | ABOULKER (P.)                                |                                       | BROUET (G.)                                  |
|                                         | BAUMANN (J.)                                 |                                       | Chargé d'enseig                              |
| Pathologie<br>chirurgicale . . . . .    | GOSSET (J.)                                  | Urologie . . . . .                    | KUSS (R.)                                    |
|                                         |                                              |                                       |                                              |
|                                         |                                              |                                       |                                              |

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES  
RAPPELES A L'EXERCICE  
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),  
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),  
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES  
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE  
à titre permanent.

|                            | MM.                     |                              | MM.             |
|----------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------|
| Clinique<br>chirurgicale . | AMELINE (A.)            | Clinique<br>médicale . . .   | MARCHAL (G.)    |
|                            | FUNCK-<br>BRENTANO (P.) |                              | MOUQUIN (M.)    |
|                            | MENEGAUX (G.)           | Clinique<br>obstétricale . . | SOULIE (E.)     |
|                            | PATEL (J.)              |                              | DIGONNET (L.)   |
|                            | SICARD (A.)             |                              | ECALLE (G.)     |
| Clinique<br>médicale . . . | BOULIN (R.)             |                              | LACOMME (M.)    |
|                            | BROUET (G.)             |                              | SUREAU (M.)     |
|                            | CACHERA (R.)            | Clinique                     |                 |
|                            | DELARUE (A.)            | ophtalmologique              | RENARD (G.)     |
|                            | GARCIN (J.)             | Clinique O.R.L.              | AUBIN (A.)      |
|                            | HAGUENAU (M.)           | Clinique                     |                 |
|                            | LENEGRE (J.)            | urologique . . .             | COUVELAIRE (R.) |

MM.

Secrétaire de la Faculté ..... MOREL (J.)

Secrétaire-adjoint ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef . Docteur HAHN (A.).

Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),  
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES RICHET

Membre de l'Académie de Médecine  
Professeur de Clinique Physiopathologique  
des Problèmes Alimentaires  
Médecin de l'Hôpital de la Pitié  
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur  
d'accepter la présidence de cette thèse.  
Hommmages respectueux.*

A MON MAITRE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL PERRAULT

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

### EXTERNAT :

- 1939      MONSIEUR LE DOCTEUR C. GIRODE (*in memoriam*).
- 1942-1943    MONSIEUR LE DOCTEUR A. TOURAINE.
- 1943      MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE.
- 1943-1944    MONSIEUR LE DOCTEUR R. BENARD.
- 1944-1945    MONSIEUR LE DOCTEUR M.-P. WEIL.
- 1945      MONSIEUR LE DOCTEUR H. GRENET.
- 1945-1946    MONSIEUR LE DOCTEUR M. PERRAULT.
- 1946      MONSIEUR LE PROFESSEUR C. RICHET.
- 1946-1947    MONSIEUR LE DOCTEUR J. LEREBoullet.

### INTERNAT :

- 1947-1948    MONSIEUR LE DOCTEUR J.-A. LIEVRE.
- 1948      MONSIEUR LE DOCTEUR M. DEROT.
- 1948-1949    MONSIEUR LE DOCTEUR P. DE GRACIANSKY.
- 1949      MONSIEUR LE DOCTEUR C. LAUNAY.
- 1949-1950    MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GILBERT-DREYFUS.
- 1950      MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOLLARET.
- 1950-1951    MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PERRAULT.

## Introduction et position du problème

---

Les variations de la cholestérolémie au cours des affections dites thyroïdiennes (qu'il paraît plus adéquat de dénommer aujourd'hui neuro-hypophyso-thyroïdiennes) ont été diversement interprétées.

Si pour certains en effet ces fluctuations sont sans rapport évident avec l'activité thyroïdienne, la majorité des auteurs s'accorde en revanche pour souligner l'habituelle élévation du cholestérol dans l'hypothyroïse et, par opposition, son inconstant abaissement dans l'hyperthyroïse.

Une telle discordance semble, *a priori*, curieuse et nous nous sommes proposés de la vérifier et de tenter de l'expliquer.

Nous nous sommes fondés sur 196 observations recueillies de 1945 à 1950 parmi les malades de la consultation d'endocrinologie de notre Maître Monsieur le Professeur agrégé Marcel PERRAULT.

*Du point de vue statistique*, l'étude de ces 196 cas confirme en gros les données classiques.

Parmi nos observations d'hypothyroïse, 11 fois sur 13 (c'est-à-dire dans 72 % des cas), la cholestérolémie était élevée.

Dans les hyperthyroïses, la cholestérolémie était :

- 26 fois sur 71 (36,5 % des cas) abaissée;
- 19 fois sur 71 (27 % des cas) normale;
- 26 fois sur 71 (36,5 % des cas) élevée.

Au cours des goîtres normothyroïdiques, sur 112 cas observés, 73 (soit 65,5 %) avaient une cholestérolémie normale, 43 (soit 30 %) une cholestérolémie élevée, 5 (soit 4,5 %) une cholestérolémie abaissée.

En résumé, si le cholestérol sanguin est augmenté dans plus de 2/3 des cas d'hypothyroïse et normal dans 2/3 des cas de goitre normothyroïdique (\*), il n'est au-dessous de sa valeur normale que dans un tiers des cas d'hyperthyroïse.

*Un tiers des sujets atteints de maladie de Basedow sont hypercholestérolémiques.*

Du point de vue biochimique, nous devons nous interroger sur la valeur des méthodes de dosage du cholestérol.

Nous avons utilisé la technique de GRIGAUT basée sur la réaction colorée de LIEBERMANN-BURCHARD pour le dosage du cholestérol total du sang.

Cette réaction de routine, d'exécution aisée et de lecture facile au colorimètre, nous a toujours donné toute satisfaction. Par cette technique, dont l'approximation est de 5 %, les chiffres normaux sont compris entre 1,5 % et 2 gr. %.

Nous n'avons considéré comme élevés que les chiffres supérieurs à 2,10 gr. %.

Le dosage du cholestérol estérifié a été effectué après précipitation de la fraction libre par le digitonoside. Le rapport d'estérification normal est compris entre 0,60 et 0,75.

---

(\*) Le groupe des goitres normothyroïdiques est d'individualisation difficile et tous les intermédiaires paraissent le rattacher aux deux catégories précédentes.

En schématisant, il semble cependant que leurs conditions d'apparition soient les suivantes :

- a) dans un premier cas, ils traduisent une hyperplasie compensatrice d'une chute de rendement sécrétoire liée soit à une carence en iode exogène, soit à l'apport alimentaire de poisons goitrigènes (choux, colza) ou de dérivés de la thio-urée;
- b) dans un deuxième cas, ils répondent à une hyperplasie déterminée par une augmentation prolongée ou momentanée des besoins en thyroxine de l'organisme (puberté, croissance, grossesse, infections fébriles prolongées);
- c) dans un troisième cas enfin, ils paraissent n'être que l'aboutissant ou le stade de passage *actuel* d'une hyperthyroïse en cours de réduction ou d'une hypothyroïse en voie de régression.

De nombreux auteurs se sont attachés à l'étude statistique de la cholestérolémie chez le sujet normal.

Parmi les chiffres publiés au cours de ces dernières années, nous avons relevé les suivants :

| Auteurs                                  | Année | Chiffres moyens                  |
|------------------------------------------|-------|----------------------------------|
| GARDNER et GAINSBOROUGH                  | 1927  | Homme : 1,69 ‰<br>Femme : 1,53 ‰ |
| OKEY et BOYDEN                           |       | Femme : 1,49 ‰                   |
| MAN et PETERS                            | 1933  | 2,07 ‰                           |
| BOYD                                     | 1933  | Femme : 1,62 ‰                   |
| KIRK, PAGE, LEWIS, THOMPSON et VAN SLYKE | 1935  | 2,32 ‰                           |
| SPERRY                                   | 1936  | 2,09 ‰                           |
| PETERS et MAN [1]                        | 1943  | 2,02 ‰                           |
| DRÉVON                                   | 1948  | 1,88 ‰                           |
| BARTELS [2]                              | 1950  | 1,82 ‰                           |

Une dernière question reste à débattre : la cholestérolémie du sujet normal ne subit-elle pas d'un jour à l'autre des fluctuations individuelles importantes et anarchiques rendant difficile l'interprétation des chiffres ?

MORRISSON, HALL et GONZALES [3] ont suivi tous les jours, chez 30 sujets normaux, le taux du cholestérol. Les variations individuelles n'ont jamais dépassé 10 %.

Après eux, nous avons fait les mêmes constatations chez 10 sujets. Seuls les coronariens paraissent avoir une relative instabilité de la cholestérolémie (STEINER et DOMANSKI [4]).

De même l'augmentation progressive de la cholestérolémie avec l'âge reste dans des limites assez étroites.

C'est ainsi que HURXTHAL et SIMPSON [5] citent des chiffres moyens de 1,5 gr. ‰ à 20 ans et 1,85 gr. ‰ à 50 ans.

En définitive, les méthodes de dosage et leur interprétation sont donc valables et nos conclusions rejoignent les données classiques.

C'est à l'étude des observations d'hyperthyréoses à cholestérolémie accrue que nous voudrions nous attacher.

Elles groupent des faits cliniques peu ou mal compris jusqu'à ces dernières années, mais dont l'intérêt doctrinal paraît certain pour la connaissance de la physio-pathologie de la maladie de Basedow.

Elles paraissent mériter une tentative d'individualisation nosologique.

Enfin et surtout, leur compréhension permet de diriger plus efficacement le traitement et de prévenir l'apparition de complications dont la gravité ne doit absolument pas être sous-estimée.

---

## CHAPITRE I

# **L'élévation du cholestérol au cours des hyperthyréoses Les faits cliniques**

---

Voici d'abord le résumé de nos vingt-six observations :

### OBSERVATION N° 1

Mme E..., cinquante-quatre ans, sans profession, a été ménopausée en 1944 à l'âge de quarante-neuf ans. Elle a présenté pendant trois à quatre mois de très nombreuses bouffées de chaleur et un accroissement de poids de 4 kg.

En juin 1949, apparaît une hyperplasie diffuse du corps thyroïde avec une zone plus consistante dans le lobe droit.

En même temps, s'installe une tachycardie autour de 100 pulsations par minute avec tremblement et exophtalmie bilatérale symétrique.

La malade perd en quelques semaines 25 kg., et accuse une asthénie intense. Elle est traitée par l'aminothiazol; l'exophtalmie s'accroît. L'administration de diénestrol entraîne une légère amélioration.

En novembre 1949, la reprise de poids atteint 14 kg. et le M.B. n'est augmenté que de 10 %.

Cependant, la cholestérolémie totale s'élève à 2,60 g. % et l'exophtalmie s'exagère avec apparition d'une paralysie partielle du III.

Fin novembre 1949, le M.B. est augmenté de 22 % au repos, de 60 % après effort.

La rétraction des deux paupières supérieures découvre 7 à 8 mm. de sclérotique dans le regard horizontal.

L'exophtalmie est minime et il n'existe que 2 mm. de distance entre la cornée et le rebord orbitaire externe.

Cette discrète protrusion oculaire s'accompagne d'une asynergie oculopalpébrale et d'une diplopie verticale.

L'uro-diagnostic hormonal donne les résultats suivants :

- cellules basales : 4 % ;
- cellules intermédiaires : 88 % ;
- cellules œstrogéniques : 8 %.

La malade reçoit alors 0,75 g. par jour de para-oxy-propio-phénone ; l'amélioration clinique s'accroît de façon manifeste.

En février 1950, l'exophtalmie persiste, accompagnée d'une diplopie musculaire due à des phénomènes de contracture. En position de repos, il existe une hypertonie du droit inférieur, dans l'élévation une hypertonie du droit supérieur et du grand oblique.

En octobre 1950, le pouls et le poids sont revenus à la normale. Le tremblement a disparu, mais la malade est toujours très gênée au point de vue oculaire.

A l'examen du fond d'œil, la rétine maculaire paraît projetée en avant par un très gros œdème qui, à première vue, semblerait de nature inflammatoire sans qu'on puisse l'affirmer.

*En résumé* : maladie de Basedow post-ménopausique. Un traitement par les anti-thyroïdiens de synthèse utilisés isolément entraîne une reprise très importante de poids avec accentuation marquée de l'exophtalmie qui s'accompagne d'abord d'une paralysie du III, puis d'un œdème très important soulevant la rétine maculaire. Hypercholestérolémie moyenne.

## OBSERVATION N° 2

Mme D..., trente ans, a présenté en mars 1949 une sinusite frontale à la suite de laquelle elle a maigri et elle est devenue très nerveuse.

En mai 1949, elle est traitée à l'hôpital Necker pour un goitre exophtalmique. Son M.B. est élevé (+ 44 %). Elle présente une diarrhée

abondante, d'apparition brusque, accompagnée de fièvre et de tachycardie. Elle est hospitalisée et reçoit un traitement conjugué : aminothiazol-thyroxine. L'amélioration est rapide : gain de poids de 14 kg., réduction du M.B. de + 44 % à + 13 % en juillet 1949.

En août 1949, elle vient consulter pour la première fois dans le service. Elle présente alors un goitre diffus, une exophtalmie légère, un pouls rapide autour de 120, un tremblement menu des extrémités.

Elle est soumise à l'administration quotidienne de 2,5 g. de H-365, mais elle cesse d'elle-même le traitement au bout de quelques jours et ne revient qu'au mois de novembre à la consultation.

A ce moment, elle accuse une asthénie musculaire intense. Le visage est infiltré, boursoufflé et blafard. Il existe une exophtalmie à tendance œdémateuse avec aspect bouffi des paupières. Le foie est un peu augmenté de volume et douloureux. Le pouls bat à 120. Le volume du goitre et le poids sont stationnaires.

Le M.B. est augmenté de 29 % au repos, de 44 % après effort.

Le cholestérol total est de 2,14 g. ‰, le cholestérol estérifié de 1,50 g. ‰, le rapport E/T est de 0,70.

La malade reçoit alors 5 puis 10 cg. d'extrait thyroïdien associé aux vitamines C et B1.

En quelques jours, l'infiltration faciale disparaît. Le poids reste stationnaire, le pouls bat à 86. Le cholestérol total revient au taux de 1,92 g. ‰, le cholestérol estérifié de 1,20 g. ‰.

En juillet 1950, la malade est en excellent état en dehors d'une diplopie intermittente qui est rattachée par l'ophtalmologiste à une paralysie du muscle droit inférieur de l'œil gauche.

L'iodémie protéique est de 6 gammas 5.

*En résumé* : maladie de Basedow traitée par les anti-thyroïdiens et la thyroxine associés. Cependant, apparition d'une infiltration cutanéopalpébrale avec hypercholestérolémie, asthénie musculaire et hépato-mégalie douloureuse. Amélioration par l'extrait thyroïdien, mais persistance d'une paralysie de la musculature extrinsèque de l'œil gauche.

### OBSERVATION N° 3

Mme M..., vingt-deux ans, a présenté après un choc affectif et une interruption d'allaitement en 1948, un tableau complet d'hyperthyroïose sévère : goitre volumineux (tour de cou 36 cm.), vasculaire, multinodulaire, exophtalmie bilatérale nette avec larmoiement important, accélération du pouls autour de 120, amaigrissement de 5 kg., tremblement, nervosité, etc.

Elle a été traitée en décembre 1948 et en janvier 1949 d'abord par l'aminothiazol puis par la thyroxine et l'iode.

L'amélioration a été médiocre. Cependant, le tremblement a diminué et l'amaigrissement a été arrêté.

Elle vient consulter dans le service en février 1949.

A cette date, son M.B. est augmenté de 66 % au repos et de 98 % après effort.

Son retour de couches a eu lieu le 21 janvier 1949. Ses règles avant sa grossesse étaient régulières, survenant tous les vingt-huit jours, durant quatre à cinq jours, d'abondance moyenne, parfois accompagnées de perte de caillots.

Il existait une légère mastodynie pré-menstruelle.

Au huitième jour du cycle, l'uro-diagnostic hormonal donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 6 %  |
| — cellules œstrogéniques .....  | 30 % |
| — cellules intermédiaires ..... | 64 % |

La cholestérolémie totale s'élève à 3 g. ‰.

La malade est soumise à un traitement comprenant du propylthiouracile à la dose de 15 cg. par jour associé d'abord aux protéines iodées puis à la thyroxine (12 mg. par jour), aux sédatifs neuro-végétatifs et à la para-oxy-propio-phénone (0,30 g. par jour). Elle reprend du poids (4 kg.) et sa nervosité s'atténue. Le goitre devient plus ferme. Le tour du cou atteint 37 cm. Le pouls reste rapide aux environs de 120. Les yeux restent douloureux et larmoyants.

La cholestérolémie en juillet 1949 est de :

- 2,14 g. ‰ pour le cholestérol total;
- 1,29 g. ‰ pour le cholestérol estérifié.

*En résumé* : hyperthyroïse sévère traitée par les anti-thyroïdiens puis par la thyroxine et l'iode.

Au bout de trois mois de traitement, persistance d'un M.B. élevé et d'une cholestérolémie totale haute.

Réduction très lente des signes hypophysaires, en particulier de l'exophtalmie.

#### OBSERVATION N° 4

Mme R..., âgée de cinquante-deux ans, est venue consulter le 10 avril 1948. Elle était traitée depuis 1939 pour hyperthyroïse. Le M.B. était augmenté à cette date de 46 %. Un traitement par la solution de Lugol n'avait entraîné aucune modification.

A l'examen, il existe un goître discret (tour de cou 33 cm.), vasculaire. Les yeux sont brillants, un peu exorbités et larmoyants. Les paupières sont un peu œdématisées. Le pouls bat à 120. La malade tremble et a maigri au cours des derniers mois. Elle a été ménopausée en 1939, à l'âge de quarante-trois ans. Elle a eu de nombreuses bouffées de chaleur pendant plusieurs mois.

Avant sa ménopause, elle était réglée tous les vingt-huit jours. Ses règles contenaient des caillots et duraient trois ou quatre jours. Elles étaient précédées d'un gonflement douloureux des seins avec ballonnement abdominal.

Le M.B. est augmenté de 87 %.

Le cholestérol total est de 2,67 g. %.

Le cholestérol estérifié est de 1,66 g. %.

Le traitement (méthylthiouracile associé à la thyroxine et au diéthylstilbæstrol puis à la testostérone) entraîne une amélioration sensible; le M.B. est ramené à + 30 %, le tour du cou à 32 puis à 30 cm. Il apparaît cependant une tachyarythmie complète persistante.

*En résumé* : maladie de Basedow post-ménopausique avec infiltration palpébrale et hypercholestérolémie. Réduction de l'hyperthyroïse mais apparition de complications cardiaques.

## OBSERVATION N° 5

Mlle P..., âgée de vingt-neuf ans, vient consulter parce qu'elle accuse un amaigrissement de 5 kg. en trois mois. Une exophtalmie bilatérale, prédominant à gauche est apparue depuis un mois. Elle s'accompagne d'un goitre diffus, non souflant et d'un léger tremblement distal. Le pouls bat à 76. Les règles surviennent tous les vingt-neuf jours, durent quatre à cinq jours, sans caillots, sans syndrome de tension prémenstruelle.

La mère de la malade est goitreuse.

Le M.B. est augmenté de 29 %. Le traitement institué consiste en l'administration quotidienne de méthylthiouracile associé à la thyroxine. Cependant, la nervosité ne se calme pas. Le tour de cou passe de 36 à 37 cm.; la malade ressent une sensation de tension rétro-oculaire.

Le tartrate d'ergotamine est ajouté au traitement précédent. Néanmoins, les douleurs rétro-orbitaires s'accroissent, le pouls s'accélère (88 par minute) alors que le M.B. est moins élevé : + 16 % avant effort, + 26 % après effort.

Après six mois de traitement, l'examen du fond d'œil révèle un léger flou des bords papillaires et une turgescence veineuse. L'œil droit tient mal la convergence. Le champ visuel est normal.

Après neuf mois de traitement, les troubles persistent.

Le M.B. est augmenté de 26 %.

L'uro-diagnostic hormonal au dix-septième jour du cycle donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 6 %  |
| — cellules intermédiaires ..... | 76 % |
| — cellules œstrogéniques .....  | 18 % |

Le dosage du cholestérol donne les chiffres ci-dessous :

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| — cholestérol total .....     | 2,14 g. % |
| — cholestérol estérifié ..... | 1,50 g. % |
| — rapport .....               | 0,70      |

On ajoute au traitement des protéines iodées et de l'extrait mammaire. Une nette amélioration se dessine rapidement.

*En résumé* : maladie de Basedow difficilement réduite par les anti-thyroïdiens et la thyroxine, persistance d'une exoph-

talmie douloureuse avec léger œdème papillaire après six mois de traitement.

Hypercholestérolémie modérée.

#### OBSERVATION N° 6

Mme T..., âgée de quarante-trois ans, est venue consulter en octobre 1950 pour un amaigrissement de 16 kg. survenu en deux mois, associé à l'installation d'un goitre diffus de volume modéré (tour du cou : 37 cm.).

Le pouls bat à 120.

L'asthénie est intense.

Il existe une exophtalmie d'abord unilatérale droite puis bilatérale.

Les règles surviennent tous les vingt-huit jours, durent trois jours, ne s'accompagnent ni de perte de caillots, ni de malaises prémenstruels.

Des crises diarrhéiques sont fréquentes.

On relève surtout l'existence de troubles musculaires marqués : faiblesse musculaire des membres inférieurs, impossibilité de se lever lorsque la malade est assise sur un tabouret bas.

Le M.B. est augmenté de 55 %, de 66 % après effort.

Le cholestérol total est de : 2,38 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de : 1,17 g. ‰.

Le rapport E/T est de : 0,49.

*En résumé* : hyperthyroïose sévère avec syndrome net d'asthénie musculaire.

Hypercholestérolémie modérée.

#### OBSERVATION N° 7

Mme L..., cinquante ans, est venue consulter en janvier 1949. En 1937, à la suite d'un choc affectif, était apparu chez elle un goitre qui s'accompagnait de nervosisme.

Depuis la fin de l'année 1948, l'irritabilité s'est accentuée. Les pleurs sont fréquents. L'asthénie est marquée. La malade accuse une striction du cou.

Le goitre est nodulaire, discret (le tour du cou est de 38 cm.), le pouls bat à 88, les yeux sont normaux et il n'y a pas d'amaigrissement. La malade est ménopausée depuis 1945 et présente encore quelques bouffées de chaleur.

Avant sa ménopause, elle était régulièrement réglée tous les vingt-huit jours. Les règles duraient cinq jours et on relevait quelques phénomènes de tension prémenstruelle.

Le M.B. est normal : 0 % ; + 22 % après effort.

Le cholestérol total est de : 3,75 g. %.

Le cholestérol estérifié est de : 2 g. %.

Traitée par l'extrait mammaire associé à l'extrait thyroïdien et à la testostérone, la malade est nettement améliorée mais elle engraisse et se sent gonflée.

Dans les mois qui vont suivre, va apparaître une réaction hyperthyroïdienne post-ménopausique dont le traitement sera difficile ainsi qu'en témoigne les tableaux pages 23 et 24.

*En résumé* : hyperthyréose post-ménopausique de réduction lente et difficile malgré l'association d'anti-thyroïdiens de synthèse, de thyroxine, de para-oxy-propio-phénone, enfin, d'hormone mâle et d'œstrogènes.

Hypercholestérolémie élevée.

#### OBSERVATION N° 8

Mme L..., trente-neuf ans, est venue consulter en mars 1949. Six mois auparavant, à la suite de fatigue et de chocs affectifs, elle avait présenté un goitre avec striction du cou et amaigrissement (d'importance non précisée) qui avait été traité par l'aminothiazol puis par l'iode.

A l'examen, il existe une hyperplasie discrète du corps thyroïde. Le pouls bat à 90; les yeux sont brillants mais sans exophtalmie vraie. Il n'y a pas de tremblement.

La malade accuse un gain de poids récent de 2 kg.

Le M.B. effectué dans un laboratoire de ville est augmenté de + 20 %, de 39 % après effort.

Les règles sont normales, survenant tous les vingt-six jours, durant quatre jours.

| Dates   | Traitement                                                                        | Etat clinique                                                                                                                                                      | Métabolisme basal |        | Cholestérol |        |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------|-------------|--------|
|         |                                                                                   |                                                                                                                                                                    | Repos             | Effort | Total       | Estér. |
| 5-2-49  |                                                                                   | Tour de cou : 38 — Pouls : 88 —<br>— Poids : 54 kg. — Nombres<br>bouffées de chaleur.                                                                              | 0                 | + 22   | 3,72        | 2      |
| 26-4-49 | Protéines iodées — ext. mam-<br>maire — Testostérone.                             | Tour de cou : 38 — Les yeux ne<br>gèment plus — Pouls : 90 —<br>Poids : 53 kg. — Asthénie — La<br>malade est plus calme et accuse<br>moins de bouffées de chaleur. |                   |        |             |        |
| 5-5-49  | Id.                                                                               | Tour de cou : 36,5 — Pouls : 108<br>— Poids : 57 kg. (impression de<br>gonflement) — Asthénie.                                                                     |                   |        | 2,38        | 1,36   |
| 9-6-49  | Testostérone + extrait mam-<br>maire + théophylline.                              | Pouls : 102 — Poids : 57 kg. 500<br>— Très peu de B. de C.                                                                                                         |                   |        |             |        |
| 15-9-49 | Protéines iodées — Ext. mam-<br>maire — Bromure de Na et<br>Escrine — diénestrol. | Tour de cou : 38 — Pouls : 102<br>— Poids : 58 kg. (continue à gon-<br>fler) — Se sent mieux et n'a plus<br>de bouffées de chaleur.                                |                   |        |             |        |
| 8-12-49 | Id.                                                                               | Tour de cou : 37 — Pouls : 108<br>— Poids : 56 kg. — Gêne ocu-<br>laire — Se sent très nerveuse.                                                                   | + 34              | + 48   |             |        |

| Dates    | Traitement                                                                                  | Etat clinique                                                                                                                  | Métabolisme basal |        | Cholestérol |        |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------|-------------|--------|
|          |                                                                                             |                                                                                                                                | Repos             | Effort | Total       | Ester. |
| 24-12-49 | Thiouracile — Thyroxine —<br>Extrait mammaire injectable<br>— Phénylméthylmalonyl-<br>urée. | Se sent extrêmement nerveuse et ac-<br>cuse de nouveau quelques bouffées<br>de chaleur.                                        |                   |        |             |        |
| 9-2-50   | Même traitement <i>moins</i> extrait<br>mammaire.                                           | Tour de cou : 37 — Les yeux ne<br>gèlent plus — Pouls : 92 —<br>Poids : 57 kg. 500 — Mais une<br>dizaine de B. de C. par jour. | 2,15              |        |             | 1,37   |
| 9-3-50   | Même traitement auquel on as-<br>socie le diénestrol.                                       | Tour de cou : 37 — Pouls : 96<br>— Poids : 56 kg.                                                                              | + 28              | + 50   | 3,06        | 1,52   |
| 27-4-50  | Id.                                                                                         | Tour de cou : 37 — Pouls : 102<br>— Poids : 57 kg. — Quelques<br>bouffées de chaleur.                                          |                   |        |             |        |
| 25-5-50  | H-365 + diénestrol + phé-<br>nylméthylmalonylurée.                                          | Tour de cou : 37 — Pouls : 102<br>— Poids : 53 kg. 500.                                                                        | + 77              | + 71   | 1,92        | 1,50   |
| 15-6-50  | H-365 + thiouracile + thy-<br>roxine + phénylméthylmal-<br>onylurée.                        | Tour de cou : 36 — Pouls : 96<br>— Poids : 54 kg. 500 — N'a<br>plus de bouffées de chaleur. Est<br>calme                       | + 25              | + 44   |             |        |
| 13-7-50  | Id. en augmentant légèrement<br>la dose de thyroxine.                                       | Tour de cou : 36 — Poids : 53 kg.<br>— Pouls 124 (76 après 1 heure<br>de repos) — Se sent très bien.                           | + 17              | + 61   | 2,45        | 1,80   |

Les seins sont tendus dans la phase prémenstruelle.

La malade a subi l'exérèse d'un kyste ovarien gauche en 1943.

Le M.B. mesuré une nouvelle fois dans le laboratoire du service est sensiblement normal : + 8 %, + 20 % après effort; l'uro-diagnostic hormonal, pratiqué au huitième jour du cycle, donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 14 % |
| — cellules intermédiaires ..... | 66 % |
| — cellules œstrogéniques .....  | 20 % |

Le cholestérol total a un taux de 2,72 g. ‰.

Le cholestérol estérifié a un taux de 2 g. ‰.

La malade est soumise à un traitement qui associe les protéines iodées à l'extrait mammaire et aux sédatifs vago-sympathiques.

Au bout de quelques jours, elle est très améliorée : sa nervosité a disparu, ses règles sont normales, elle reprend 6 kg: 500.

*En résumé* : hyperthyroïose réduite par les anti-thyroïdiens et l'iode. Persistance d'une hypercholestérolémie élevée sans signes cutanés ni oculaires.

#### OBSERVATION N° 9

Mme C..., trente-deux ans, est venue consulter le 13 juin 1950. En avril 1947, elle a présenté un goitre exophtalmique avec une élévation du métabolisme basal à + 60 %.

Elle a reçu de l'aminothiazol qui l'a améliorée nettement. En avril 1947, le M.B. était ramené à + 26 % et le traitement était arrêté.

En août 1949, elle rechute et accuse une deuxième fois une nervosité marquée avec striction du cou et palpitations. Elle est traitée sans succès par l'hématoéthyroïdine.

A l'examen, elle présente une goitre diffus non vasculaire, peu marqué (tour de cou : 32 cm.), le pouls bat à 80. Les yeux sont normaux mais il existe une infiltration œdémateuse palpébrale avec un gain de poids de 3 kg. Les règles surviennent tous les vingt-six jours, durent quatre jours et sont précédées d'une mastodynie très importante.

Il existe chez cette malade un signe de Chvostek indiscutable. Le métabolisme basal est sensiblement normal : + 7, + 22 % après effort; le cholestérol total atteint 2,25.

*En résumé* : hyperthyroïose traitée par les seuls anti-thyroïdiens.

Réduction des signes d'hyperthyroïxémie mais infiltration œdémateuse palpébrale et hypercholestérolémie modérée.

#### OBSERVATION N° 10

Mme A..., vingt-huit ans, appartient à une famille de goitreux.

Elle présente en 1947, à la suite de fatigue physique et nerveuse, un goitre très minime qui s'accompagne d'un amaigrissement de 5 kg., de palpitations et de tremblement.

Elle est traitée par l'aminothiazol puis l'iode sans grand résultat. Le repos prolongé l'améliore.

Elle reprend son travail en juin 1948, perd à nouveau 6 kg., mais son goitre n'augmente pas de volume.

A l'examen, on découvre une hyperplasie très modérée du corps thyroïde; le pouls bat à 72, les yeux sont normaux; il existe un signe de Chvostek très marqué.

La malade est bien réglée. Ses règles surviennent tous les vingt-huit jours, durent quatre à cinq jours. Les seins sont gonflés et douloureux dans les dix jours précédant la menstruation.

Depuis un an, il existe un noyau mammaire qui grossit pendant les règles.

Le M.B. est à + 33 % au repos; + 58 % après effort.

Le cholestérol total est de : 2,50 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de : 1,66 g. ‰.

*En résumé* : hyperthyroïose réduite par l'aminothiazol, l'iode et le repos prolongé.

Persistance d'une hypercholestérolémie moyenne sans signes cutanés ni oculaires.

#### OBSERVATION N° 11

Mme C..., cinquante-huit ans, est venue consulter en janvier 1949. Elle présentait depuis plus de vingt ans un goitre qui ne la gênait nulle-

ment. Depuis quelques mois, à la suite d'un traumatisme affectif, elle a maigri et elle est devenue très nerveuse.

A l'examen, son goitre est diffus, non vasculaire.

Les yeux sont le siège de picotements mais il n'y a pas de protrusion des globes.

Il n'y a pas de tremblement mais le pouls bat à 106.

Il existe un signe de Chvostek très net.

La malade est ménopausée depuis l'âge de quarante-neuf ans et elle présente encore de rares bouffées de chaleur. Avant sa ménopause, elle était réglée normalement.

Le M.B. est augmenté de + 45 %, de + 80 % après effort.

L'uro-diagnostic hormonal donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 42 % |
| — cellules intermédiaires ..... | 48 % |
| — cellules œstrogéniques .....  | 10 % |

Le cholestérol total est de : 2,5 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de : 1,66 g. ‰.

La malade est rapidement améliorée par l'association de propylthiouracile, de protéines iodées, d'extrait mammaire et d'hormone mâle.

*En résumé* : hyperthyroïse post-ménopausique avec hypercholestérolémie modérée sans signe cutané ni oculaire.

## OBSERVATION N° 12

Mme D..., âgée de cinquante et un ans, est venue consulter le 16 novembre 1948.

Elle est traitée depuis plus de vingt ans, dit-elle, pour « troubles thyroïdiens ».

Depuis six mois, elle accuse des manifestations préménopausiques qui se sont accompagnées d'augmentation de volume du cou avec nervosité, dyspnée et important accroissement de poids.

A l'examen, elle présente un goitre diffus, modéré (tour du cou : 32 cm.), mou, pulsatile, sensible. Le pouls bat à 112, la malade tremble. Le M.B. est élevé (+ 83 % au repos, + 112 % après effort); l'uro-diagnostic hormonal donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 18 % |
| — cellules intermédiaires ..... | 70 % |
| — cellules œstrogéniques .....  | 12 % |

Le cholestérol total est de 1,70 g. ‰.

Les irrégularités menstruelles sont fréquentes depuis six mois. Les dernières règles remontent à un mois et demi. La malade accuse quelques bouffées de chaleur. Auparavant, les règles, régulières, survenant tous les vingt et un jours, duraient huit jours, s'accompagnant de perte de caillots et de mastodynie prémenstruelle.

Le traitement consiste en administration de méthylthiouracile, de thyroxine et d'hormone mâle. En mars 1949, elle présente une deuxième poussée avec augmentation de volume du cou (le tour du cou atteint 35 cm.), le pouls bat à 128, le M.B. est augmenté de + 67 %, de + 80 % après l'effort. On continue l'antithyroïdien associé à l'extrait mammaire, à la thyroxine et à la testostérone.

En avril, après un mois de ce traitement, l'amélioration est manifeste : le tour du cou est de 34 cm., le goitre est très ferme, le pouls bat à 92, le poids est de 61 kg. La malade est moins nerveuse et les bouffées de chaleur ont disparu.

Cette amélioration persiste jusqu'en novembre. A cette époque, le poids remonte de 2 kg. 500, la malade se sent gonflée. Les bouffées de chaleur reprennent.

Le M.B. est augmenté de + 31 %, de + 52 % après effort.

Le cholestérol total est de 2,14 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,36 g. ‰.

Peu à peu la nervosité s'accroît et en quelques semaines s'installe une tachyarythmie complète en même temps que :

— le poids s'élève de 63 à 65 kg.;

— le M.B. passe de + 83 %, + 122 % le 27 novembre 1949 à + 20 %, + 22 % le 11 décembre 1949.

Le cholestérol s'élève progressivement :

2 décembre 1949 :

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| — cholestérol total .....     | 2,17 % |
| — cholestérol estérifié ..... | 1,61 % |

15 décembre 1949 :

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| — cholestérol total .....     | 2,88 % |
| — cholestérol estérifié ..... | 1,85 % |

Les complications cardiaques imposent l'hospitalisation.

Pendant les mois suivants, le repos associé aux œstrogènes, au paraoxy-propio-phénone et aux sédatifs nervins vont peu à peu ramener le M.B. et la cholestérolémie à la normale qui est atteinte en juillet 1950.

A cette date, le goitre est revenu à son volume initial (tour de cou : 33 cm.). Les yeux sont normaux. Le poids est de 69 kg. soit augmenté de 8 kg. par rapport au poids noté en novembre 1948. La tachyarythmie persiste.

| Dates       | Métabolisme basal |        | Cholestérol |        |
|-------------|-------------------|--------|-------------|--------|
|             | Repos             | Effort | Total       | Estér. |
| 15 - 2 - 50 | + 35              | + 46   | 2,50        | 1,50   |
| 18 - 3 - 50 | + 31              | + 22   | 2,42        | 1,61   |
| 22 - 4 - 50 | + 20              | + 20   | 2,15        |        |
| 22 - 7 - 50 | — 6               | + 36   | 1,76        | 1,28   |

*En résumé* : hyperthyréose post-ménopausique avec augmentation de poids et hypercholestérolémie élevée. Absence d'infiltration palpébrale mais apparition en cours d'évolution de troubles du rythme cardiaque survivant à la réduction de l'hyperthyréose.

#### OBSERVATION N° 13

Mme L..., soixante-cinq ans. Maladie de Basedow post-ménopausique apparue à soixante-quatre ans, pouls 108. Asthénie extrême, nervosité, irritabilité, amaigrissement de 10 kg. Petit goitre non vasculaire. Légère exophtalmie bilatérale et symétrique.

M.B. + 50 %.

Les signes musculaires sont très marqués : l'asthénie musculaire est intense. La force musculaire est très diminuée, la capacité d'effort est réduite.

La cholestérolémie totale est de : 2,12 g. %.

Le taux du cholestérol estérifié est de : 1,39 g. ‰.

Les antithyroïdiens (aminothiazol, puis méthylthiouracile) associés à la thyroxine entraînent une amélioration indiscutable. La reprise de poids atteint 5 kg., le pouls se ralentit aux environs de 80. La force musculaire augmente.

Après sept mois d'interruption de traitement, la maladie subit une nouvelle poussée. Le pouls s'accélère, le rythme cardiaque s'élève à 112 par minute. Le tremblement des extrémités et l'amaigrissement s'associent à une myasthénie considérable.

La malade peut à peine marcher. Le M.B. est augmenté de 67 ‰ au repos, de 104 ‰ après effort. La cholestérolémie totale tombe à 1 g. 25 ‰. Les esters du cholestérol ont un taux de 1 g. ‰.

*En résumé* : hyperthyroïose post-ménopausique avec signes musculaires très marqués et hypercholestérolémie discrète.

#### OBSERVATION N° 14

Mme G..., quarante ans, vient consulter en janvier 1949 parce que depuis deux mois elle est devenue très nerveuse et a perdu 5 kg. On relève l'existence d'un goitre modéré et diffus, légèrement sensible, accompagné d'une discrète exophtalmie. Les paupières sont gonflées avant les règles et la malade accuse, dit-elle, des picotements oculaires.

Le pouls bat à 126. Les extrémités sont agitées de fines trémulations. Les règles qui, jusqu'en 1948, survenaient régulièrement tous les vingt-quatre jours et duraient six jours, sont maintenant très irrégulières et très pauvres.

Le M.B. est augmenté de 59 ‰ au repos, de 62 ‰ après effort. L'uro-diagnostic hormonal pratiqué le vingt-troisième jour du cycle donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 28 ‰ |
| — cellules intermédiaires ..... | 54 ‰ |
| — cellules œstrogéniques .....  | 18 ‰ |

Le cholestérol total atteint 2 g. 50 ‰.

Le cholestérol estérifié atteint 1,87 g. ‰.

La malade est perdue de vue après ces examens.

*En résumé* : hyperthyroïose d'intensité moyenne avec hypercholestérolémie modérée.

#### OBSERVATION N° 15

Mme F..., âgée de cinquante ans, vient consulter en janvier 1950. En 1947, à la suite d'un amaigrissement d'importance non précisée qui se serait accompagné de nervosité, de tachycardie, d'éclat du regard et d'élévation du M.B. à + 67 %, elle aurait été soumise à un traitement par l'aminothiazol. On n'aurait pas constaté de goitre à cette époque.

Le traitement entraîne une amélioration manifeste, la malade reprend du poids et le M.B. est ramené à + 21 % en 1948.

En novembre 1949, se produit une rechute. Le rythme cardiaque atteint 140. La nervosité est très marquée. Le M.B. s'élève à + 68 %. On reprend l'aminothiazol qui doit être interrompu en raison de manifestations urticariennes.

Les règles normales jusque-là sont devenues irrégulières en 1947 et ont cessé en juin 1949. La malade n'a pas ressenti de bouffées de chaleur.

A l'examen, on note une hyperplasie modérée et diffuse du corps thyroïde accompagnée d'un tremblement menu des doigts, et d'une tachycardie élevée autour de 140.

Le M.B. est augmenté de 88 % au repos. La cholestérolémie est normale, l'iodémie protéique est de 10 γ. L'uro-diagnostic hormonal donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 3 %  |
| — cellules intermédiaires ..... | 87 % |
| — cellules œstrogéniques .....  | 10 % |

La malade est soumise à un traitement complexe associant la testostérone, le thiouracile, l'extrait mammaire, l'extrait thyroïdien à doses minimales et les sédatifs nervins.

Au bout de six semaines de traitement, elle a repris 3 kg. 500 et elle est devenue beaucoup plus calme.

Mais le pouls bat à 128, et la malade accuse une impression de « tête lourde » accompagnée de troubles subjectifs visuels.

Le M.B. est élevé de + 52 % au repos.

Le cholestérol total est de 2,27 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,64 g. ‰.

On continue le même traitement en y adjoignant la para-oxy-propionophénone. La malade ressent alors une amélioration subjective durable. Elle reprend son travail tout en conservant une tachycardie aux environs de 130.

En mai 1950 :

Le poids est stationnaire.

Le M.B. est élevé à + 51 au repos, + 89 ‰ après effort.

La cholestérolémie est normale.

Cholestérol total : 1,89 g. ‰.

Cholestérol estérifié : 1,01 g. ‰.

En juin 1950 :

Le poids est toujours identique.

M.B. au repos + 45 ‰, après effort + 94 ‰.

En juillet 1950 :

Perte de poids atteignant 1 kg. 500.

M.B. au repos + 34 ‰, après effort + 52 ‰.

Cholestérolémie normale.

Cholestérol total : 1,85 g. ‰.

Cholestérol estérifié : 1,15 g. ‰.

*En résumé* : maladie de Basedow post-ménopausique de correction difficile et longue avec hypercholestérolémie modérée au cours du traitement par les anti-thyroïdiens associés aux extraits thyroïdien et mammaire et à l'hormone mâle. Amélioration fonctionnelle par le H 365 avec retour à la normale de la cholestérolémie.

#### OBSERVATION N° 16

Mlle Le B..., quarante-trois ans, s'est présentée à la consultation en mars 1949. Elle a subi en 1935 une thyroïdectomie subtotale pour goitre exophtalmique apparu en 1929 à l'âge de dix-neuf ans.

A la suite de l'intervention, elle a continué d'éprouver une gêne rétro-oculaire accompagnée de nervosité.

Ces phénomènes se sont même accentués à la suite de sa ménopause survenue en 1946. A cette époque, l'association d'éclat du regard, de tremblement, de tachycardie autour de 120 et d'élévation du M.B. à + 40 % ont conduit à un traitement par les antithyroïdiens de synthèse associés à la thyroxine.

Avant 1946, elle avait toujours eu des règles très irrégulières avec des phases d'aménorrhée qui atteignaient plusieurs mois et une mastodynie prémenstruelle nette.

Actuellement, elle présente huit à dix bouffées de chaleur quotidiennes.

A l'examen, on décèle l'existence d'un petit goitre et d'une exophtalmie bilatérale et symétrique atteignant 18 mm. à l'exophtalmomètre. Le pouls bat autour de 100, la malade a perdu 2 kg. en deux mois.

Il s'agit donc d'un dysfonctionnement hypophyso-thyroïdien post-ménopausique dont les fluctuations sont révélées par les tableaux pages 34 et 35 qui montrent les difficultés du traitement.

*En résumé* : récurrence post-ménopausique de maladie de Basedow après thyroïdectomie subtotale.

Ménopause précoce, hypercholestérolémie moyenne avec tendance au gonflement palpébral et réduction longue et incomplète de l'hyperthyroïdisme.

#### OBSERVATION N° 17

M. P..., quarante-quatre ans, vient consulter au mois de mai 1950 pour nervosité, tremblement et amaigrissement de 3 kg. Les troubles ont débuté en janvier 1950 après un choc émotif et se sont accompagnés d'exophtalmie. Un traitement par la solution de Lugol a entraîné une amélioration relative.

A l'examen, le malade présente un goitre discret (tour du cou : 38 cm.), une exophtalmie bilatérale mais asymétrique. La protrusion oculaire est plus marquée à gauche.

Il existe un léger œdème des paupières.

Le pouls bat à 108, le M.B. est augmenté de 62 % au repos. L'iodémie protéique est de 11 γ. La selle turque a un aspect radiologique normal.

Le cholestérol total est de 2,17 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,47 g. ‰.

| Dates    | Traitement                                             | Clinique                                                                                                                                              | M. B.          |        | Cholestérol |        |
|----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------|-------------|--------|
|          |                                                        |                                                                                                                                                       | Repos          | Effort | Total       | Estér. |
| 9-7-46   |                                                        | Pouls : 120 — Yeux brillants — Tremblement.                                                                                                           | + 40 g.        |        |             |        |
| 23-10-46 | Aminothiazol + extrait thyroïdien.                     | D'abord ralentissement du pouls et amélioration de l'état oculaire, puis les paupières tendent à gonfler — Pouls : 80 — Poids : 83 kg. — Tremblement. |                |        |             |        |
| 17-12-46 | Aminothiazol + testostérone.                           | Poids : 83 kg. — Pouls : 84 — Sent bien.                                                                                                              | Se + 18 g.     |        |             |        |
| 17-3-48  | Méthylthiouracile.                                     | Etat stationnaire — Pouls : 94 — Léger tremblement.                                                                                                   |                |        |             |        |
| 10-7-48  | Méthylthiouracile + thyroxine.                         | Apparition d'un goitre vasculaire — tour du cou : 39 cm.) — pouls : 112 — Poids : 76 kg. — Tremblement — Nervosité — Pas de signes oculaires.         | 82 g. + 90 g.  |        |             |        |
| 25-10-48 | Méthylthiouracile + sédatifs nervins.                  | Amélioration subjective — Tour du cou : 37,5 — Pouls : 100 Léger amaigrissement.                                                                      | 60 g. + 110 g. |        | 2,74        | 1,52   |
| 28-3-49  | Propylthiouracile + protéines iodées + extr. mammaire. | Tour du cou : 38,5 — Pouls : 96 — Poids : 75 kg.                                                                                                      |                |        |             |        |
| 26-4-49  | Id. + sédatifs vago-sympathiques.                      | Poids : 104 — Poids : 71 kg. — Tremblement.                                                                                                           |                |        |             |        |



*En résumé* : chez un homme de trente-trois ans, hyperthyroïose apparue après un choc affectif, exophtalmie à tendance œdémateuse.

Hypercholestérolémie discrète.

#### OBSERVATION N° 18

Mme C..., âgée de quarante-deux ans, est porteuse d'un goitre diffus, assez volumineux (tour du cou : 34 cm.). Le pouls est rapide (90 à 100 par minute). Il n'y a pas de tremblement distal mais une nervosité extrême.

Le poids est relativement stable, mais les yeux sont brillants. La malade accuse une sensation de brûlure oculaire, et il existe un œdème palpébral bilatéral.

Les règles sont régulières. Précédées d'un léger gonflement mammaire et abdominal, elles surviennent tous les vingt-huit jours et durent trois jours.

Le M.B. au repos est augmenté de + 48 %, après effort de + 53 %.

La cholestérolémie totale est de 2,14 g. %.

Le cholestérol estérifié est de 1,59 g. %.

*En résumé* : hyperthyroïose légère avec œdème palpébral et minime hypercholestérolémie.

#### OBSERVATION N° 19

Mme V..., cinquante-six ans, est venue consulter en octobre 1949 pour un amaigrissement de 7 kg. en un an accompagné de palpitations, de tremblement et d'acroparesthésies.

Il existe chez elle un goitre diffus prédominant sur le lobe droit, non vasculaire.

Le pouls bat à 72. La malade a subi, à l'âge de cinquante ans, une hystérectomie totale élargie pour fibrome et ovarite kystique. Elle présente encore cinq à six bouffées de chaleur quotidiennes.

Sa fille est goitreuse.

Son M.B. est augmenté de + 42 % au repos; de + 50 % après effort.

Le cholestérol total est de 2,38 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,70 g. ‰.

*En résumé* : hyperthyroïose légère, post-ménopausique, avec hypercholestérolémie modérée.

#### OBSERVATION N° 20

Mme T..., âgée de soixante ans, présente un goitre petit, nodulaire, non soufflant du lobe droit, son pouls bat à 108 et cette tachycardie est très instable. On note en outre un éclat du regard, un tremblement menu des doigts et un amaigrissement de 3 kg. survenu en quelques mois.

Le M.B. est augmenté de 53 ‰ au repos, de + 65 ‰ après effort.

Le cholestérol total est de 2,72 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,87 g. ‰.

*En résumé* : maladie de Basedow post-ménopausique avec hypercholestérolémie importante.

#### OBSERVATION N° 21

Mme T..., âgée de cinquante ans, est venue consulter en septembre 1949 pour un amaigrissement de 5 kg. survenu en deux mois, accompagné de tremblement et de nervosité. Le pouls bat à 130, les yeux sont brillants, sans protrusion nette. Il existe un goitre ancien, petit, ferme.

Elle a été ménopausée en 1947.

Elle a présenté alors une hypertension artérielle post-ménopausique modérée avec céphalées et bouffées de chaleur qui ont été très améliorées par l'injection d'hormone mâle.

Elle a cessé tout traitement mais, en février 1949, à la suite d'ennuis d'ordre familial, les troubles subjectifs initiaux ont récidivé. Un traitement par le diénestrol et les sédatifs nervins a entraîné une amélioration mais le M.B. est resté élevé (+ 51 ‰). Elle a alors subi un traitement associant l'aminothiazol et la thyroxine.

Le tableau suivant résume l'évolution clinique à partir de septembre 1949 :

| Dates    | Traitement                                                    | Clinique                                                                                                                              | M. B. |        | Cholestérol |        |
|----------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|-------------|--------|
|          |                                                               |                                                                                                                                       | Repos | Effort | Total       | Estér. |
| 20-9-49  |                                                               | Yeux brillants — Amaigrissement de 5 kg. — Poids : 130 — Deux à trois bouffées de chaleur par jour.                                   | + 48  | + 41   | 2,38        | 1,64   |
| 5-11-49  | H-365 — Sédatifs vago-sympathiques — Thiouracile — Thyroxine. | Tour de cou : 36 — Poids : 156 — Poids : 55 kg. stable — Nervosité marquée.                                                           |       |        |             |        |
| 10-12-49 | Id.                                                           | Va bien — Poids : 58 kg. — Poids : 120 — Algies diffuses.                                                                             |       |        |             |        |
| 22-12-49 | Testostérone — Extrait mammaire — Esérine — Br Na.            | Poids : 60 kg. — Poids : 120 — Algies diffuses — Yeux un peu œdématisés.                                                              | + 6   | + 23   | 2,88        | 1,76   |
| 5-1-50   | Id. + extrait thyroïdien.                                     | Plus nerveuse — Persistance des algies diffuses — Poids : 140 — Poids : 60 kg. — Quelques bouffées de chaleur.                        |       |        |             |        |
| 19-1-50  | Diénestrol — Br Na — Esé-<br>rine.                            | Pds : 61 kg. — Poids : 120 — Diminution des algies diffuses mais persistance des bouffées de chaleur.                                 |       |        |             |        |
| 2-3-50   | Id.                                                           | Pds : 60 kg. Céphalées — Poids : 130 — Fortes bouffées de chaleur.                                                                    | + 20  | + 31   | 2,38        | 1,47   |
| 10-3-50  | Œstrogènes de synthèse — Corps L.N. 107.                      | Bouffées de chaleur encore plus nombreuses, mais la malade est plus calme — Poids : 132 — Pds : 60 kg.                                |       |        |             |        |
| 27-5-50  | Testostérone — Extrait mammaire — Extrait thyroïdien — Br Na. | Va bien — N'a plus de bouffées de chaleur — T.A. maxima à 23 cm. de Hg. — Poids : 56 kg. — Poids : 120 — Yeux gros — Œdème palpébral. | + 18  | + 28   | 2,72        | 1,95   |

*En résumé* : maladie de Basedow post-ménopausique avec œdème palpébral, hypercholestérolémie élevée, difficulté et lenteur de la réduction des troubles hormonaux.

#### OBSERVATION N° 22

Mme F..., âgée de cinquante-huit ans, est venue consulter en décembre 1949. Elle était porteuse d'un goitre reconnu en mai 1949. A la suite d'une pneumonie survenue en novembre 1949, elle a présenté un état subfébrile persistant (température autour de 38°) avec amaigrissement important, nervosité extrême, sensation de striction du cou et diarrhée.

Elle a été obligée de s'aliter pendant six semaines.

Son M.B. était augmenté de 67 %.

L'iodothérapie instituée à cette époque a entraîné une augmentation de volume du goitre. Elle a été soumise alors à un traitement associant la para-oxy-propio-phénone, le méthylthiouracile et la thyroxine.

Cette thérapeutique a eu un résultat favorable (reprise de poids, amélioration de l'état nerveux, M.B. ramené à + 40 %).

A l'examen en décembre 1949, il existe un goitre assez volumineux (tour de cou : 37 cm.), expansif, entraînant une sensation de striction du cou. Il n'y a pas de protrusion oculaire mais la vision est trouble et les paupières sont œdématiées. Le pouls bat à 78.

La malade tremble, est très nerveuse et présente une asthénie musculaire très intense.

Elle est ménopausée depuis 1941. A la suite de sa ménopause, elle a présenté pendant deux ans environ des bouffées de chaleur. Avant sa ménopause, ses règles survenaient régulièrement tous les trente jours et duraient quatre jours. Elles étaient douloureuses et précédées d'un syndrome de tension prémenstruelle net.

Le cholestérol total est de 2,14 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,66 g. ‰.

*En résumé* : hyperthyréose post-ménopausique dont l'apparition a paru être déclenchée par un épisode infectieux aigu. Accentuation de l'hyperplasie du corps thyroïde par l'iodothérapie. Œdème palpébral.

Asthénie musculaire, hypercholestérolémie discrète.

OBSERVATION N° 23

Mlle C..., vingt-deux ans, vient consulter pour un amaigrissement de 9 kg. en un an. Son pouls est très rapide entre 90 et 120; elle présente en outre un goitre mou, élastique, indolent, non vasculaire, apparu à la puberté.

Il n'y a pas d'exophtalmie mais un éclat très net du regard. Les règles sont régulières sans aucune particularité. L'uro-diagnostic, effectué le cinquième jour du cycle, donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 8 %  |
| — cellules intermédiaires ..... | 74 % |
| — cellules œstrogéniques .....  | 18 % |

La cholestérolémie totale est de 2,30 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,25 g. ‰.

Le M.B. est augmenté de 16 % au repos, de 21 % après effort.

*En résumé* : aspect clinique d'hyperthyroïse avec élévation très discrète du M.B. et hypercholestérolémie notable.

OBSERVATION N° 24

Mme J..., âgée de trente-neuf ans, vient consulter en juin 1950 pour un amaigrissement de 9 kg. en trois mois accompagné d'instabilité nerveuse, de tremblement et de thermophobie.

Elle se plaint en outre de tiraillements et de picotements oculaires. Elle a remarqué une certaine protrusion de ses globes oculaires et une légère augmentation d'un goitre qu'elle possédait depuis la puberté.

Elle a été réglée à douze ans. Ses règles sont irrégulières, survenant avec des retards qui atteignent quelquefois quinze jours. Elle présente parfois des règles de quinzaine. L'écoulement menstruel est peu abondant et dure quatre jours.

Un premier M.B. effectué en ville a montré une augmentation de + 26 % au repos. Elle a été traitée par la solution de Lugol et la phénylméthyléthylmalonylurée mais l'iodothérapie, après une amélioration passagère, s'est vite révélée inefficace.

De nouveau elle a accusé un amaigrissement de 1 kg. par mois accompagné de tremblement et de nervosité.

Un essai d'aminothiazol n'a pas arrêté la perte de poids. A l'examen, il existe une hyperplasie diffuse, homogène et élastique du corps thyroïde.

Le tour du cou est de 34 cm.

Ce goitre est expansif, battant et soufflant. Il n'y a pas de protrusion oculaire nette, mais les yeux « tirent » et « piquent ». Le pouls bat à 130. Les doigts sont agités d'un fin tremblement régulier.

La malade a maigri de 3 à 4 kg. au cours des trois derniers mois.

Le cholestérol total est de 1,45 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1 g. ‰.

La malade est soumise à l'administration conjuguée de testostérone, de para-oxy-propio-phénone, de thiouracile et d'hydantoïne.

L'amélioration est rapide : la malade ne tremble plus.

Son poids augmente de 5 kg. 500, son pouls se ralentit (84 par minute), mais les yeux continuent à être le siège de picotements et de tiraillements.

Le goitre augmente de volume et reste vasculaire. Le tour du cou atteint 35 cm. Par ailleurs, la malade devient frileuse. Son visage s'infiltre et ses paupières deviennent bouffies.

Le cholestérol total passe à 2,50 g. ‰.

Le cholestérol estérifié passe à 1,85 g. ‰.

Le traitement est alors modifié. La testostérone est associée à l'extrait thyroïdien et au H-365. La gêne oculaire s'accroît, le tour de cou atteint 38 cm., la malade se sent beaucoup plus nerveuse.

La tachycardie augmente (128 par minute), l'amaigrissement progresse, les paupières sont œdématisées.

Le M.B. est augmenté de 20 % au repos et de 27 % après effort.

Le cholestérol total est de 1,62 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 0,54 g. ‰.

*En résumé* : hyperthyroïse avec hypocholestérolémie initiale.

Infiltration cutanée et palpébrale avec gêne oculaire et augmentation du goitre sous l'effet du traitement. Hypercholestérolémie concomitante.

OBSERVATION N° 25

M. E., quarante-deux ans, est venu consulter en juin 1950. En mars 1948, à l'occasion d'un amaigrissement de 14 kg. en six semaines, on a découvert chez lui une hyperplasie modérée du corps thyroïde sans exophtalmie mais avec augmentation de + 29 % du M.B.

Il a reçu de l'aminothiazol sans thyroxine pendant deux mois environ et son M.B. a été ramené à + 3 %.

En juin 1948, il présente une exophtalmie qui s'accroît rapidement et qui s'accompagne de diplopie et d'un œdème très marqué des paupières. Cette exophtalmie œdémateuse bilatérale mais prédominant à droite est traitée sans résultat par des infiltrations stellaires.

En janvier 1949, son goitre est toujours nettement perçu, vasculaire, nodulaire. Il s'accompagne d'exophtalmie avec œdème palpébral. Son poids est de 67 kg., son pouls bat à 84.

L'aspect radiologique de la selle turcique est normal.

En mars 1949, il est hospitalisé et reçoit un implant de 100 mg. de testostérone, des protéines iodées et dix séances de radiothérapie hypophysaire. Cependant, il perd 7 kg. et son pouls s'accélère, atteignant 108.

Le cholestérol total est de 1,36 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,05 g. ‰.

A l'exophtalmomètre, la protrusion oculaire atteint 14 mm. à l'œil droit, 13 mm. à l'œil gauche. Il est soumis à une cure de H-365.

Début avril 1949, son M.B. est augmenté de + 52 % au repos, + 93 % après effort.

En juin 1949, il subit une thyroïdectomie subtotale en deux temps.

Il reprend 18 kg. mais des céphalées apparaissent accompagnées d'insomnie et de diplopie.

En janvier 1950, on note une recrudescence des troubles oculaires. Les paupières sont bouffies, l'exophtalmie atteint 20 mm. à l'œil droit, 14 mm. à l'œil gauche.

Cependant le pouls est normal (72), le poids est stationnaire, le M.B. normal (+ 8 % au repos, + 2 % après effort). Au fond d'œil, les papilles sont normales mais les veines sont légèrement dilatées à droite. La tension artérielle rétinienne est de 15 mm. de Hg à droite, 35 à gauche.

L'iodémie protéique est de  $10 \gamma 5$ .

Le cholestérol total est de 2,20 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 1,62 g. ‰.

*En résumé* : hyperthyroïose chez un homme de quarante-deux ans. Apparition d'une exophtalmie œdémateuse sévère après traitement par les anti-thyroidiens de synthèse utilisés sans thyroxine.

Recrudescence des troubles oculaires avec élévation du cholestérol après thyroïdectomie subtotale.

#### OBSERVATION N° 26

Mme B..., âgée de trente-neuf ans, est venue consulter en novembre 1949. En 1946, elle a présenté des symptômes d'hyperthyroïose : exophtalmie bilatérale, goitre, amaigrissement de 18 kg. en quelques mois, nervosité, qui n'ont rétrocedé que d'une façon très partielle après administration d'héματοéthyrôidine.

En 1948, le M.B. était augmenté de 47 %.

L'iodothérapie permet alors une reprise de poids, mais la guérison n'est pas obtenue. En novembre 1949, après trois ans d'évolution, on palpe un goitre diffus, très ferme, un peu soufflant (tour du cou : 37 cm.). Le pouls bat à 124.

Il existe un tremblement digital fin associé à une grande nervosité et à une asthénie musculaire importante.

La malade vient de perdre 2 kg. L'exophtalmie est peu marquée.

Les céphalées sont fréquentes. Le M.B. est considérablement accru : + 100 % au repos, + 102 % après effort.

Les règles restent cependant normales. Elles surviennent tous les vingt-sept jours, durent huit jours, ne sont précédées par aucun malaise prémenstruel et ne sont pas accompagnées de perte de caillots. Le goitre grossit avant les règles.

L'uro-diagnostic hormonal pratiqué le troisième jour du cycle donne les résultats suivants :

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| — cellules basales .....        | 4 %  |
| — cellules intermédiaires ..... | 82 % |
| — cellules œstrogéniques .....  | 14 % |

Le cholestérol total est de 1,25 g. ‰.

Le cholestérol estérifié est de 0,70 g. ‰.

Le traitement (thiouracile, thyroxine, phényl-méthylmalonylurée) réduit considérablement l'angoisse et l'anxiété.

Le malade reprend du poids et le M.B. est ramené à + 44 ‰ au repos, + 75 ‰ après effort, tandis que le cholestérol total s'élève à 2,14 g. ‰ et le cholestérol estérifié à 1,38 g. ‰.

Le goitre est stationnaire mais de plus en plus dur.

En février 1950, le tour du cou atteint 36 cm., le pouls bat à 96, la malade est calme mais elle a perdu du poids, le M.B. est à + 85 ‰ au repos, + 86 ‰ après effort.

L'exophtalmie est très peu marquée et le cholestérol s'est abaissé à 1,52 g. ‰ pour le cholestérol total, 1 g. ‰ pour le cholestérol estérifié.

*En résumé* : hyperthyroïose avec hypocholestérolémie.

Après traitement par les anti-thyroïdiens et la thyroxine, l'augmentation de poids est contemporaine d'une hypercholestérolémie et d'une réduction du M.B.

Au cours d'une nouvelle poussée de la maladie, la perte de poids s'accompagne d'un retour de l'hypocholestérolémie et d'une augmentation du M.B.

De ces observations, nous rapprocherons plusieurs cas publiés dans la littérature de ces dernières années. Les premiers sont dus à MAHAUX [6] qui a eu initialement le mérite de mettre l'accent sur la corrélation du syndrome d'infiltration cutanéopalpébrale et de l'hypercholestérolémie dans les hyperthyroïoses.

Voici le résumé des faits cliniques sur lesquels il a récemment insisté.

#### *OBS. N° I.*

Femme de quarante-sept ans, vue en 1946 pour un syndrome basedowien grave (M.B. augmenté de 74 ‰ en 1944, de 60 ‰ en 1945).

La réduction assez rapide de l'hyperthyroïose par le méthylthiouracile déclenche une exophtalmie œdémateuse avec ophtalmoplégie (paralysie de la convergence entraînant une diplopie) et léger œdème de la crête tibiale et du dos des mains.

Le poids s'élève en même temps de 10 kg.

L'hypercholestérolémie atteint 4 g. 10; ensuite, sous l'effet du traitement, le M.B. s'abaisse à — 21 % et le goitre subit une augmentation de volume considérable. Deux ans et demi après la réduction de l'hypercholestérolémie, on note encore une cholestérolémie totale de 2,65 g. ‰.

*OBS. N° II.*

Syndrome basedowien grave chez un homme. La réduction assez brusque de l'hyperthyroïdie par le propylthiouracile entraîne une exophtalmie œdémateuse avec paralysie de la convergence et larmolement intense.

Il y a en même temps augmentation rapide de poids.

Le M.B. est ramené à + 5 % mais le cholestérol total s'élève à 3,60 g. ‰.

Régression brusque de l'exophtalmie œdémateuse et de la rétention hydrique généralisée après une période de repos complet avec calme psychique.

*OBS. N° III.*

Femme de vingt-cinq ans. Récidive d'hyperthyroïdisme après thyroïdectomie. M.B. élevé de 42 %, cholestérol total : 2,10 g. ‰. Soumise au méthylthiouracile qui entraîne une bouffissure transitoire du visage et des paupières, une diminution du M.B. à + 19 %, une élévation du cholestérol total à 3,10 g. ‰; trois mois après, le M.B. est redevenu normal (+ 5 %) et le cholestérol total est de 2 g. ‰.

*OBS. N° IV.*

Homme de trente-huit ans, maladie de Basedow. M.B. + 50 %, cholestérol total 1,30 g. ‰.

Le traitement par le méthylthiouracile déclenche une exophtalmie œdémateuse momentanément inquiétante accompagnée d'œdème pré-tibial.

Le poids se relève de 6 kg.

Le M.B. est ramené à + 26 %, mais le cholestérol total s'élève à 3,55 g. ‰.

Un an après, alors que le M.B. est normal (+ 50 %), le cholestérol total atteint encore 2,65 g. ‰. Les paupières sont légèrement bouffies et le malade accuse une asthénie marquée.

*OBS. N° V.*

Homme de dix-neuf ans. Maladie de Basedow : M.B. + 70 %, cholestérol 1,40 g. ‰. Le traitement par le méthylthiouracile entraîne une poussée œdémateuse de la face, des paupières et un relèvement de poids de 9 kg.

Le cholestérol total atteint 3,20 g. ‰ alors que le tour du cou passe de 36 à 40 cm. Le remplacement du méthyl par le propylthiouracile atténue cette rétention hydrique.

Deux an après, M.B. : — 3 ‰, poids redevenu normal, tour du cou : 37,5 cm., cholestérol total : 1,90 g. ‰.

*OBS. N° VI.*

Homme de trente-huit ans, syndrome basedowien grave (M.B. + 68 ‰ avec une flèche à 113 ‰).

En août 1948, alors que le M.B. est à + 60 ‰, le cholestérol total est à 1,46 g. ‰.

Le malade est soumis à un traitement par le propylthiouracile associé au phénobarbital et à l'extrait thyroïdien à petites doses.

Quelques semaines après, le M.B. est ramené à + 42 ‰, mais la cholestérolémie totale s'élève à 2,67 g. ‰ et un œdème palpébral apparaît. On réduit les doses de propylthiouracile. Le M.B. reste à + 40 ‰, l'œdème des paupières s'atténue et le cholestérol total est ramené à 2,47 g. ‰.

On augmente une deuxième fois les doses de propylthiouracile. Le cholestérol total remonte à 2,62 g. ‰ en octobre.

L'œdème palpébral et facial réapparaît accompagné de gonflement pré-tibial. Un bruit de galop est perçu.

Le parallélisme de l'infiltration cutanéopalpébrale et des flèches hypercholestérolémiques est ici particulièrement frappant.

*OBS. N° VII.*

Syndrome basedowien grave avec amaigrissement de 10 kg. et élévation du M.B. à + 11 ‰ chez une femme dont l'hyperthyroïdisme est rapidement réduite par le propylthiouracile. Mais il apparaît un œdème conjonctivo-palpébral en bourrelets avec larmolement très important.

Les régions pré-tibiales sont également œdématisées. A l'exophthalmomètre cependant, les valeurs sont normales.

Le cholestérol s'élève à 3,76 g. ‰ alors que le M.B. est ramené à + 13 ‰. La réaction de Hanger est positive (+). Thymol-test : 6,4 unités Mac Lagan.

*OBS. N° VIII.*

Basedow chez une femme de trente-sept ans. M.B. + 60 ‰.

L'administration de méthylthiouracile ramène le M.B. à 27 ‰, mais un œdème palpébral considérable apparaît accompagné de leucopénie.

On cesse le traitement. L'œdème disparaît.

Quelques semaines après, on reprend les antithyroïdiens de synthèse en s'adressant cette fois au propylthiouracile. On assiste à une reprise de l'œdème et à une élévation du cholestérol total à 2,30 g. ‰.

Thymol-test : 8,05 unités Mac Lagan.

*OBS. N° IX.*

Maladie de Basedow chez une femme de quarante-trois ans, amaigrissement de 3 kg. Corps thyroïde du volume d'une orange, œdème palpébral. M.B. + 43 ‰, cholestérol total 2,57 g. ‰.

Après l'administration de propylthiouracile, apparaît un œdème des paupières et des régions pré-tibiales. Le poids s'élève de 5 kg. Le larmoie-ment est important.

Le cholestérol total s'élève à 3,29 g. ‰. Le M.B. est ramené à — 6 ‰. Réaction de Hanger +, thymol-test : 11,2 unités Mac Lagan.

Cependant les troubles oculaires s'accroissent : larmoie-ment, diplopie à la fatigue, parésie du droit externe de l'œil droit. La dose quotidienne de propylthiouracile est alors abaissée.

Le M.B. reste normal (+ 4 ‰). Le cholestérol total est ramené à 2,45 g. ‰. La réaction de Hanger est négative.

Thymol-test : 6,28 unités Mac Lagan.

Les troubles oculaires rétro-cèdent.

Quelques semaines après : M.B. — 10 ‰.

Cholestérol total : 2,10 g. ‰.

Hanger +, thymol-test : 22 unités Mac Lagan.

Disparition complète du larmoie-ment.

Infiltration de la face à peine perceptible.

OBS. N° X.

Femme de trente ans présentent une hyperplasie thyroïdienne diffuse avec œdème palpébral, augmentation de poids, M.B. + 20 % ; cholestérol total 3,20 g. ‰.

La malade est revue au bout de quelques mois sans aucun traitement :

M.B. + 35 % ; cholestérol total : 2,40 g. ‰.

Chute de poids.

Un essai de traitement par le propylthiouracile entraîne une telle accentuation de l'œdème palpébral que la malade renonce à toute médication.

D'autres auteurs, avant MAHAUX, avaient signalé des faits semblables ; c'est ainsi que J.-T. BEARDWOOD et D.-C. LEVINSON [7], en 1944, rapportaient des hypercholestérolémies du même ordre de grandeur au moment de l'apparition de l'œdème palpébral chez les hyperthyroïdiens traités par le thiouracile.

Ils notaient des cholestérolémies de 4.40 g. ‰, 3.86 g. ‰ et 5.94 g. ‰. Dans le dernier cas, les œdèmes durèrent plusieurs mois tandis que le cholestérol s'abaissait peu à peu jusqu'à 3.40 g. ‰.

En 1945, H. ZONDEK et A. TICHO [8] publient 3 observations d'exophtalmie œdémateuse maligne, 2 fois la cholestérolémie était élevée : dans un premier cas, il s'agissait d'un homme de cinquante-sept ans, porteur d'une exophtalmie bilatérale symétrique considérable (35 mm. à l'exophtalmomètre de Hertel) accompagnée de chemosis et d'infiltration palpébrale.

Un amaigrissement de 3 kg., des sueurs, des palpitations, une accélération du rythme cardiaque autour de 110, une élévation du métabolisme basal à 60 % s'associaient à cette exophtalmie.

Le taux du cholestérol s'éleva de 2.94 g. ‰ à 3.75 g. ‰ en même temps que s'accroissait la protrusion oculaire.

Dans un deuxième cas, l'exophtalmie œdémateuse était apparue après thyroïdectomie et la cholestérolémie s'était élevée de 1.82 à 2.28 g. ‰ après l'intervention.

Le même auteur (H. ZONDEK), en 1948, signale 9 fois une élévation du taux du cholestérol sur 10 cas d'exophtalmie œdémateuse. Il rejette le terme d'exophtalmie thyrotropique pour proposer celui d'exophtalmie « pituito-diencéphalique ».

J.-B. DONALD et D.-M. DUNLOP [9], en 1945, au cours de la réduction par le thiouracile d'une hyperthyroïdose sévère chez une femme de trente-trois ans, signalent l'association d'infiltration cutanée et d'hyperplasie thyroïdienne à l'élévation du cholestérol total.

Celui-ci passe de 1,20 g. % à 2,66 g. %.

En fait, toutes les modalités de traitement des hyperthyroïdoses peuvent entraîner une hypercholestérolémie. C'est ainsi que, bien avant l'apparition des thyroéo-inhibiteurs, la radiothérapie, l'iodothérapie et la chirurgie avaient été accusées de déclencher l'élévation du cholestérol sanguin.

M. LÉVY, en 1931, observe par exemple, après application d'une dose de 1.500 r. au cours d'un traitement radiothérapique de maladie de Basedow, la réduction du M.B. de + 28 à + 11 %, contemporaine du passage de la cholestérolémie de 3 à 3,75 g. %.

H. ZONDEK signale, après traitement iodé par la solution de Lugol, la chute du M.B. de + 40 à + 19 %, l'élévation du cholestérol de 2,95 à 3,74 g. % et l'accentuation de l'exophtalmie. Celle-ci devient si importante que l'occlusion palpébrale est rendue impossible.

L.-M. HURXTHAL, en 1934, étudie parallèlement les variations de la cholestérolémie et l'importance de l'infiltration cutanée après thyroïdectomie.

Chez 78 sujets thyroïdectomisés dont le M.B. est inférieur à — 10 % et le cholestérol total inférieur à 2 g. %, il ne relève qu'un seul cas d'infiltration myxœdémateuse certaine.

Chez 89 opérés dont le cholestérol est supérieur à 2 g. % il note par contre 42 infiltrations cutanées indiscutables.

Ce symptôme est d'autant plus fréquent que la cholestérolémie est plus élevée : parmi 31 sujets à cholestérol supérieur à 2,70 g. %, il trouve 28 cas de myxœdème cutané.

Il conclut que l'infiltration tégumentaire est en relation plus fréquente avec l'hypercholestérolémie qu'avec la réduction du M.B.

Tels sont donc les faits d'observation clinique qui engagent à revenir sur le groupe des hyperthyréoses à cholestérolémie élevée.

Nous allons tenter de les synthétiser et notre plan d'étude sera le suivant :

I. — *Circonstances étiologiques des hyperthyréoses à cholestérolémie élevée :*

- a) Réduction d'une hyperthyréose préexistante
  - chirurgicale,
  - physiothérapique,
  - médicale
    - par l'iode,
    - par les antithyroïdiens de synthèse;
- b) Syndromes basedowiens post-ménopausiques;
- c) Hyperthyréose à cholestérolémie élevée sans circonstance étiologique particulière.

II. — *Signes cliniques :*

- a) Le syndrome d'infiltration cutanéopalpébrale;
- b) L'exophtalmie œdémateuse maligne;
- c) Les déterminations viscérales éventuelles :
  - cardiaque,
  - musculaire,
  - hépatique;
- d) L'œdème pré-tibial.

III. — *Signes biologiques :*

- a) Les variations de la cholestérolémie;
- b) Les perturbations protidiques;
- c) L'hyperthyréostimulinémie;
- d) Les variations du M.B.

IV. — *Mécanisme pathogénique :*

- a) Rôle du corps thyroïde dans le métabolisme du cholestérol (faits expérimentaux);

- b) Rôle du C.T. dans le métabolisme des lipides;
- c) Rôle du C.T. dans le métabolisme de l'eau;
- d) Impossibilité d'expliquer le syndrome « œdèmes palpébro-cutanés, hypercholestérolémie » par l'hyperthyroxinémie isolée;
- e) Rôle de l'hyperthyroostimulinémie sur :
  - le tissu orbitaire;
  - la rétention aqueuse;
  - l'équilibre de répartition des protéines et des graisses;
  - le M.B.

V. — *Aspect anatomo-pathologique des lésions produites par l'hyper T.S.H. chez l'homme.*

VI. — *Déductions thérapeutiques.*

---



## CHAPITRE II

### **Circonstances étiologiques des hyperthyréoses à cholestérolémie élevée**

---

a) Nous ne reviendrons pas sur les très nombreux exemples d'infiltration cutanéopalpébrale avec élévation de la cholestérolémie qui succèdent à la réduction d'une hyperthyréose préexistante, que cette réduction soit chirurgicale, physiothérapique ou médicale.

Le fait important au point de vue étiologique est le caractère brutal de cette réduction. L'exérèse, même ménagée et effectuée en plusieurs temps de la glande, sa destruction par radiothérapie, l'administration de solution de Lugol équivalant en fait à un apport d'iode massif sans commune mesure avec les taux physiologiques (1 goutte = 6 mg. 3 d'iode), l'utilisation, enfin, des thyro-inhibiteurs employés seuls, réalisent une suppression brusque de l'activité fonctionnelle thyroïdienne.

b) Une circonstance d'apparition qui paraît également fréquente est fournie par la ménopause.

C'est le cas, par exemple, de nos observations n<sup>os</sup> 1, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 20, 21 et 22.

Nous la retrouvons donc 12 fois sur 26 malades.

Ce type d'hyperthyréose, signalée par APERT dès 1913 [10], puis par HOET et GESSLER en 1937, a été particulièrement étudié par LEDERER [11]. Récemment, dans leur rapport au Congrès de médecine de langue française (1949), HOET et LEDERER

[12] ont précisé la pathogénie et la thérapeutique de ces syndromes basedowiens.

Ces hyperthyréoses œstrogénoprives suivent la ménopause naturelle ou chirurgicale. Dans certains de ces derniers cas, elles n'apparaissent qu'à l'âge de la ménopause lors de la suppression des sécrétions œstrogéniques surrénaliennes, même si la castration chirurgicale a précédé celle-ci de dix ou quinze ans.

Parfois, le syndrome basedowien est précédé d'une augmentation de poids qui peut paraître paradoxale et qui coïncide avec une légère élévation tensionnelle et l'existence de nombreuses bouffées de chaleur.

c) Enfin, dans quelques cas, indépendants des deux facteurs étiologiques précédents, la cholestérolémie est d'emblée élevée; ainsi que nous le reverrons, cette notion doit susciter une grande prudence thérapeutique.

---

### CHAPITRE III

## **Les signes cliniques des hyperthyréoses à cholestérolémie élevée**

---

Dans la majorité des cas, le syndrome de rétention aqueuse interstitielle se traduit par un gain de poids qui peut être rapide, atteignant 5 à 10 kg. en quelques semaines.

Une bouffissure du visage peut accompagner ces variations pondérales.

La peau prend un aspect mat (MAHAUX) et la transpiration cutanée est réduite (COLLES et MADDOCK).

Surtout ce qui domine et frappe d'emblée, c'est l'œdème de la paupière supérieure qui est pesante et tombe lourdement sur l'œil, recouvrant en partie l'iris. Le globe oculaire lui-même est œdématié, tendu, fortement propulsé en avant, comme en témoignent les mesures à l'exophtalmomètre de Hertel.

Les mesures orbitonométriques à l'appareil de Copper reflètent de façon plus précise les variations de tension du contenu rétro-oculaire de l'orbite.

Cette exophtalmie de type œdémateux se séparerait, suivant certains auteurs (MULVANY [13], J. BESANÇON [14]), de l'exophtalmie basedowienne habituelle. Celle-ci serait du type palpébro-rétractile, c'est-à-dire limitée à un élargissement de la fente palpébrale sans propulsion notable du globe, elle comporterait une rétraction importante de la paupière supérieure dégageant le limbe cornéen.

L'éclat et la fixité du regard, la sécheresse des paupières dont les replis sont exagérés par perte de poids seraient frappants.

De nombreux auteurs, au contraire, pensent, avec MEANS [15], qu'il ne s'agit pas d'une différence de nature entre les deux variétés d'exophtalmie, mais seulement de degré.

Les deux aspects peuvent en effet se succéder chez le même malade; un mécanisme étio-pathogénique commun paraît donc plus probable.

Nous envisagerons ultérieurement ces faits à propos du déterminisme physio-pathogénique de l'exophtalmie maligne.

Celle-ci ne paraît être en effet que l'expression la plus dramatique de l'exophtalmie œdémateuse habituelle. Ses manifestations n'avaient certes pas échappé aux anciens auteurs; c'est ainsi que, dès 1772, dans son *Nouveau traité des maladies des yeux*, Charles DE SAINT-YVES citait trois observations d'exophtalmie grave due à « un amas d'humeurs visqueuses qui gonflaient les graisses situées derrière le globe de l'œil et le poussait en dehors ».

BASEDOW, en 1840 [16], rapportait une observation typique chez un homme. L'exophtalmie maligne avait entraîné la perte successive des deux yeux. Le patient présentait un goitre, de la tachyarythmie, de la diarrhée, un amaigrissement marqué et des œdèmes intéressant les jarrets et les mollets, mais respectant les pieds.

BASEDOW la qualifiait « d'exophtalmie avec hydrophthalmie », appellation qui traduit bien son caractère œdémateux.

Il la considérait non comme un phénomène local, mais bien comme la manifestation secondaire d'une crase sanguine viciée « liée aux troubles glandulaires ».

Cette exophtalmie maligne comporte des signes prémonitoires : impression de tension oculaire avec larmoiement et œdème conjonctival. Elle aboutit à une protrusion oculaire parfois monstrueuse qui peut arriver à réaliser une véritable pédiculisation des globes.

Les paupières sont œdématisées, non seulement la paupière supérieure, mais encore l'inférieure.

Ces boursouflures palpébrales, tendues, élastiques, sont surtout nettes aux points où le tissu rétro-bulbaire fait issue autour du globe, c'est-à-dire dans la paupière supérieure à l'angle interne entre le droit supérieur et le droit interne.

Dans la paupière inférieure, l'œdème prédomine également à l'angle externe entre le droit inférieur et le droit externe et à l'angle interne sous le ligament suspenseur de LOCKWOOD entre le petit oblique et le droit interne.

La conjonctive est également œdématiée et ce chemosis peut s'associer dans les formes extrêmes à des troubles trophiques cornéens et à une compression grave du nerf optique sous l'effet de l'excès de tension orbitaire.

Souvent enfin, une parésie ou une paralysie de la musculature extrinsèque avec diplopie témoigne de l'atteinte neuromusculaire concomitante.

En fait, ces formes malignes d'exophtalmie œdémateuse que MEANS qualifie « d'hyperophtalmopathiques », sont rares mais d'un grand intérêt doctrinal en raison de leur survenue habituelle après réduction brusque soit chirurgicale (G. LAROCHE et Y. BARRE [17]), soit médicale (BASTÉNIE, TAGNON [18]) de l'hyperthyroïose.

Rares sont aussi les déterminations viscérales que l'on observe au cours des hyperthyroïoses à cholestérolémie élevée.

Elles peuvent intéresser le système cardio-vasculaire, les muscles ou le foie. Parmi elles, l'atteinte cardiaque est de loin la plus commune. Nous ne reviendrons pas sur les troubles du rythme qui sont bien connus : crises de tachycardie paroxysmique, tachyarythmie complète dont l'aboutissant peut être l'insuffisance cardiaque au bout de plusieurs années d'évolution.

Les troubles musculaires paraissent beaucoup moins banaux et ils ont été l'objet d'études récentes de la part des auteurs lyonnais (DEVIC, FROMENT, JEUNE, DUVERNE, 1941).

Nous les avons rencontrés 4 fois parmi nos 26 malades (observations n<sup>os</sup> 22, 6, 13, 22). Il s'agissait habituellement de faiblesse musculaire intense avec sensation de dérobage des jambes et impossibilité pour le malade de se relever sans le secours des mains lorsqu'il était assis sur un tabouret bas.

LAHEY signale, dans ces cas de myasthénie basedowienne, la difficulté qu'éprouve le sujet à maintenir la jambe étendue sur la cuisse en position horizontale : le basedowien peut rarement maintenir cette position au delà de 25 à 30 secondes alors que le sujet normal dépasse facilement 50 à 60 secondes.

De nombreux auteurs (MORGAN, WILLIAMS, AYER, MEANS, LERMAN, etc.) ont relevé des cas d'atrophie musculaire associée à ces phénomènes myasthéniques.

Les troubles hépatiques, connus depuis les observations princeps de HABERSHON [19] en Angleterre (1874) et de DIEULAFOY en France (1868), ont rarement une traduction clinique hépatomégalie douloureuse, cirrhone, ictère, souvent apyrétique et de type catarrhal, parfois associé à un syndrome douloureux abdominal aigu ou subaigu (Ch. RICHET, G. MARANON, M. RYMER [20]).

Les perturbations des épreuves fonctionnelles (réactions de floculation, galactosurie et hippuricurie provoquées) sont relativement fréquentes (M. HIROSE, 1912 [21] et G.-M. HAIK, 1944 [22]).

Le rapport du cholestérol estérifié au cholestérol total est normal dans la majorité des cas. En fait, l'atteinte hépatique est surtout décelée par l'examen anatomique et nous reverrons ses caractéristiques principales à propos des manifestations extra-thyroïdiennes de l'hyperthyroostimulinémie.

J. PIPER et E. POULSEN [23] les ont récemment précisées grâce à la ponction biopsie du foie.

Un aspect très particulier des modifications cutanées observées au cours des libérations brusques de T.S.H. avec cholestérolémie élevée, est réalisé par le myxœdème localisé pré-tibial.

C'est une lésion rare; TROTTER et EDEN [24], en 1942, en ont rapporté 73 cas colligés dans la littérature, auxquels ils ont ajouté 4 cas personnels. Il s'agit pour eux de manifestations que l'on observe surtout en cas de thyroétoxicose récurrente ou résiduelle.

DEL CASTILLO et REFORZO-MEMBRIVES [25] en ont cité deux cas survenus à la suite de thyroïdectomie et contemporains

d'une exacerbation de l'ophtalmopathie. Une observation récente a été présentée en France par H.-P. KLOTZ [26], elle associait le myxœdème pré-tibial à l'exophtalmie œdémateuse.

MEANS [27] a étudié un malade dont l'évolution clinique fut la suivante :

Il s'agissait d'un homme de cinquante-cinq ans qui avait subi en 1941 une thyroïdectomie subtotale pour hyperthyroïdisme (M.B. + 42 %). Il ne présentait aucun signe oculaire avant l'intervention, trois mois après l'exérèse du corps thyroïde apparaissait une exophtalmie.

Celle-ci, au bout de quelques semaines d'évolution, s'accompagnait de larmolement et de photophobie. Six mois après le début de la protrusion oculaire, cette dernière entraînait une diplopie. Un an après la thyroïdectomie, il existait un léger tremblement et le M.B. était augmenté de 21 %.

Il n'y avait pas de corps thyroïde palpable. L'exophtalmie était de type œdémateux avec bouffissure palpébrale et chemosis. A l'exophtalmomètre, on relevait les mesures suivantes : O.D. + 24 mm., O.G. + 28 mm.

Le malade reçut alors 6 cgr. d'extrait thyroïdien par jour et 0,20 g. d'iodure de potassium. En juillet 1942, se développaient sur les crêtes tibiales deux éleveures rosées, arrondies, de 5 à 7 cm. de diamètre, recouvertes d'un peau fine.

La biopsie de ces masses révélait leur caractère mucicarminophile. A cette date, le M.B. était élevé à + 23 % et la cholestérolémie totale atteignait 2,45 g. %.

En 1943, les masses myxœdémateuses furent ponctionnées. Le liquide retiré contenait de la mucine. Sur l'électrophorégramme, les globulines  $\alpha^2$  étaient augmentées, les  $\gamma$  globulines étaient diminuées. En même temps, on retira par ponction trans-conjonctivale du liquide orbitaire. Celui-ci ne contenait pas de mucine.

Une injection locale de thyroxine, au sein même des éleveures myxœdémateuses pré-tibiales, n'amena pas de modification.

En 1947, spontanément, les signes oculaires et les manifestations cutanées disparaissaient progressivement.

Cette observation, intéressante à plusieurs titres, montre un exemple d'association d'exophtalmie œdémateuse, d'hypercholestérolémie et de myxœdème localisé pré-tibial.

Ces trois ordres de phénomènes paraissent dus à la libération de T.S.H. consécutive à la thyroïdectomie.

Tels sont donc les signes cliniques que l'on peut rencontrer au cours de l'évolution des hyperthyréoses à cholestérol élevé. En fait, l'exophtalmie maligne, les déterminations viscérales et le myxœdème localisé pré-tibial sont rares.

Dans la plupart des cas, la rétention aqueuse interstitielle se réduit à une infiltration palpébrale et à une élévation de poids. Ce n'est que dans des cas très particuliers (manifestations aiguës des premières heures suivant la thyroïdectomie) que la rétention aqueuse interstitielle atteint le poumon ou le cerveau : œdème aigu pulmonaire ou cérébral, signalés par W.-G. MADDOCK, S. PEDERSEN, F.-A. COLLIER et W. BARTLETT.

---

## CHAPITRE IV

### **Les signes biologiques des hyperthyréoses à cholestérolémie élevée**

---

#### *a) LES VARIATIONS DE LA CHOLESTÉROLÉMIE.*

L'hypercholestérolémie, lorsqu'on a éliminé les causes extra-thyroïdiennes : xanthomatose et maladies associées, néphrose, diabète sucré, ictère mécanique, artériosclérose, cholestérolémie familiale essentielle (WILKINSON, HAND, FLIEGELMAN [28]), doit être interprétée en fonction de l'évolution des signes cliniques.

Un seul chiffre élevé de cholestérol n'a qu'une valeur indicative relative. Par contre, l'élévation de la cholestérolémie à des examens successifs, lorsqu'elle va de pair avec une infiltration cutanéopalpébrale, prend toute son importance.

Il y aurait intérêt à doser également le phosphore phospholipidique dont les variations seraient, pour certains auteurs (FOLDES, MURPHY [29]), plus importantes que celles du cholestérol.

#### *b) LES PERTURBATIONS PROTIDIQUES.*

Elles doivent être également recherchées.

On sait en effet que le cholestérol est associé à un substrat protéique.

Les séparations électrophorétiques de BLIX, TISELIUS et SVENSSON [30] (1941) montrent la richesse en cholestérol des fractions globuliniques  $\alpha$  et  $\beta$ ; G. BLIX (1941) estime que la

fonction de transport des lipides est essentiellement dévolue aux globulines; celles-ci réalisent un film protéique autour des particules lipidiques migrant d'un point à un autre de l'organisme.

Une étude électrophorétique des sérums des hyperthyroïdiens dont la cholestérolémie est élevée, mériterait d'être effectuée.

Par contre, il ne paraît pas y avoir de modification ni des acides aminés, ni des polypeptides.

Les réactions de floculation du sérum sont perturbées : c'est ainsi que la réaction de Hanger est très souvent positive et que le thymol-test donne fréquemment des résultats supérieurs à 5 unités Mac Lagan.

Ces deux réactions sont très sensibles mais peu spécifiques. Elles ont été choisies en tant qu'indicatrices d'un déséquilibre protidique du sérum quel que soit le sens de cette perturbation : diminution de la sérine ou élévation relative de l'une ou l'autre fraction globulinique.

On admet généralement que l'augmentation relative des  $\gamma$  globulines est responsable de la floculation du réactif thymolé de Mac Lagan et du réactif de Hanger.

La sensibilité du thymol-test est extrême.

R. DELCOURT a montré que, moyennant une modification du pH du réactif, on le rend sensible à de faibles modifications de la composition protéique du liquide céphalo-rachidien malgré le faible taux des protéines totales du liquide.

G. COHEN et F. THOMPSON ont montré également par électrophorèse que les  $\beta$  globulines pouvaient entrer dans la composition du floculat de thymol. Les contrôles électrophorétiques effectués par MAHAUX et ses collaborateurs [31] ont montré les faits suivants :

Lorsque la réaction de Hanger est positive avant tout traitement dans divers cas d'hyperthyroïdisme ancienne, elle est liée à la diminution de la sérum-albumine.

Lorsque la réaction de Hanger devient positive au cours du syndrome d'infiltration cutanéopalpébrale créé par le thiouracile par exemple, il y a au contraire une baisse de la sérine

et une augmentation de certaines fractions des globulines. Dans le cas de MEANS rapporté plus haut, il existait par exemple une élévation des  $\alpha^2$  globulines et une légère baisse des  $\gamma$  globulines.

Ces perturbations des protides sont réalisées au maximum dans les quarante-huit heures qui suivent la thyroïdectomie; BARTLETT [32] signale en 1942 l'inversion post-opératoire du rapport S./G. Il l'interprète soit comme une migration d'albumine dans les tissus qui, dès lors, tendent à s'infiltrer, soit comme une altération aiguë de la capacité de synthèse de la sérine par le foie.

Il attire l'attention sur le danger des perfusions de sérum physiologique ou des boissons trop abondantes. Les saignées, les injections de sérum hypertonique, les transfusions de plasma ou de sang total sont par contre favorables.

#### c) L'HYPERTHYRÉOSTIMULINÉMIE.

Ces perturbations lipido-protidiques paraissent liées à une libération supra-normale de T.S.H. ainsi que le montrent les dosages pratiqués par E. DE ROBERTIS [33] (1948), PURVES et GRIESBACH [34]. Ceux-ci révèlent en effet que, si le sang des hyperthyroïdiens sans signes particuliers est pauvre en T.S.H., celui par contre de quatre basedowiens dont l'exophtalmie marquée était associée à des œdèmes localisés de la face, des jambes ou des mains contenait des quantités de T.S.H. largement supérieures à la normale, c'est-à-dire à 0,05 unité Junkmann et Schoeller. (L'unité Junkmann et Schoeller qui paraît valoir 2 à 3 unités Aron, est la quantité d'extrait qui, injectée pendant trois jours consécutifs à deux cobayes de 100 à 130 g., provoque le quatrième jour, chez un des deux animaux au moins, un début de prolifération épithéliale avec fonte colloïde typique.)

Ces quatre malades avaient cependant des métabolismes basaux élevés (+ 47 %, + 57 %, + 54 %, + 55 %).

d) LES VARIATIONS DU MÉTABOLISME BASAL.

L'apparition du syndrome d'infiltration cutanéopalpébrale s'accompagne généralement d'une réduction du M.B. Celui-ci reste cependant dans la majorité des cas largement supérieur à la normale.

Dans quelques cas, et surtout aux stades initiaux de la rétention aqueuse localisée, le M.B. est encore accru par rapport à son taux antérieur.

Nous reverrons l'explication possible de ces faits à propos de l'action expérimentale de la T.S.H. sur le M.B. du cobaye ou du lapin.

---

## CHAPITRE V

### **Interprétation physio-pathologique des hyperthyréoses à cholestérol élevée**

---

Si la réalité du syndrome d'œdème palpébro-cutané avec hypercholestérolémie est indiscutable au cours de l'évolution des hyperthyréoses, par contre son mécanisme intime appelle de nombreuses discussions. Son intérêt doctrinal est de mettre l'accent sur l'importance primordiale de l'appareil thyro-régulateur hypophysaire.

#### **a) RÔLE DU CORPS THYROÏDE DANS LE MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL.**

« Les variations inverses de l'activité thyroïdienne et de la cholestérolémie comptent parmi les faits bien connus toujours cités et peu compris. » (J. MAHAUX.)

EPSTEIN et LANDE [35] furent les premiers, en 1922, à reconnaître cette relation. Ils pensaient qu'elle pouvait correspondre à un épuisement des lipoides de l'organisme sous l'effet de la thyroxine.

VIGNES et GLOMAUD, en 1938 [36], dosant le cholestérol dans le foie et la carcasse des rats à viscères abdominaux excisés, n'observent aucun effet significatif de la thyroxine, quels que soient la dose injectée et le nombre des injections.

HURXTHAL et PERKIN [37], la même année, montrent que le cholestérol total du corps chez la souris est abaissé par le

régime comportant de l'extrait thyroïdien. Cette baisse n'est pas liée à une augmentation de l'excrétion intestinale.

ABELIN et KLINGER, en 1948, signalent que la thyroxine ne diminue pas le cholestérol corporel total qui demeure inchangé ou s'élève.

Les données expérimentales demeuraient donc contradictoires. Les travaux de FLEISCHMANN et de ses collaborateurs ont cependant éclairé d'un jour nouveau l'action du corps thyroïde sur le métabolisme du cholestérol.

En 1941, FLEISCHMANN et WILKINS [38] étudient le bilan des stérols chez l'enfant myxœdémateux traité par la thyroïde. La cholestérolémie subit une dépression considérable mais on ne note pas d'augmentation de l'excrétion intestinale du cholestérol.

Après suspension du traitement thyroïdien, l'élévation du cholestérol sérique n'est pas due à une rétention de cholestérol, l'excrétion intestinale n'étant pas diminuée.

D'autre part, les bilans effectués par les mêmes auteurs chez deux crétins hypothyroïdiens soumis à un régime dépourvu de cholestérol, ont révélé que les changements survenus après instauration ou arrêt du traitement thyroïdien ne sont pas affectés par l'absence de cholestérol du régime.

De cette première série de travaux, FLEISCHMANN pouvait conclure que ni l'apport exogène, ni l'absorption ou l'excrétion intestinales n'entraient en ligne de compte dans le mécanisme d'action du corps thyroïde sur le métabolisme du cholestérol.

Deux explications restaient possibles :

- ou bien les modifications du cholestérol sanguin reflètent les modifications du cholestérol total de l'organisme et, dans ce cas, la thyroïde possède une action directe sur le métabolisme du cholestérol en général;
- ou bien les modifications du cholestérol sanguin sont dues à une variation des échanges entre le cholestérol plasmatique et le cholestérol tissulaire. Dans ce cas, l'hormone thyroïdienne agit plus sur la répartition du cholestérol dans l'organisme que sur son métabolisme propre.

Pour vérifier le bien fondé de l'une ou de l'autre de ces deux hypothèses, FLEISCHMANN et SHUMACKER [39] dosent le cholestérol sérique et le cholestérol total du corps chez des rats et des lapins, soit normaux, soit thyroïdectomisés, soit soumis à l'administration de thyroxine.

Le cholestérol total du corps est déterminé chez l'animal exsanguiné par la technique de SCHOENHEIMER et BREUSCH [40]. Le cholestérol sérique est mesuré par une micro-méthode colorimétrique décrite par PIJOAN et WALTER [41].

Les résultats sont les suivants :

Chez le lapin, la thyroïdectomie élève rapidement le taux du cholestérol sanguin qui passe par exemple de 88, 98 mg. % à 203-236 mg., tandis que le taux du cholestérol total exprimé en % du poids du corps demeure inchangé (0,140 à 0,163).

L'injection de thyroxine au lapin thyroïdectomisé fait tomber le cholestérol sanguin à 58 mg. %, tandis que son cholestérol corporel s'élève (0,242 %).

Chez le rat thyroïdectomisé, les résultats sont à peu près identiques. Ils sont cependant moins constants comme le fait a été déjà signalé par d'autres expérimentateurs (MACKAY et SHERRILL [42]). Le traitement thyroïdien diminue le cholestérol sanguin (52,4 mg. % contre 85,9), tandis que le cholestérol corporel total continue à s'élever normalement.

Ainsi donc, chez le lapin, la thyroïdectomie élève le cholestérol sanguin sans modifier le cholestérol total du corps, ce qui montre clairement que les variations du cholestérol sanguin ne reflètent pas les variations du cholestérol total.

Chez le rat, il n'y a aucun parallélisme entre le cholestérol sanguin et le cholestérol total, qu'il s'agisse du rat thyroïdectomisé ou thyroïdinisé.

Chez le rat, l'hypothyroïdie aussi bien que l'hyperthyroïdie conduisent à une augmentation du cholestérol corporel total. Ce phénomène peut être expliqué par le fait que soit la thyroïdectomie, soit le régime riche en corps thyroïde entraînent une réduction marquée des graisses du corps (MACKAY et SHERRILL).

Chez le rat témoin, celles-ci atteignent 31,1 % du poids du corps, chez le rat thyroïnisé 14,2 %, chez le rat thyroïdectomisé 6,4 %.

En conclusion, il ressort des expériences ci-dessus qu'il n'y a aucun parallélisme entre les variations du cholestérol sanguin et celles du cholestérol corporel total.

La sécrétion thyroïdienne ne semble pas avoir d'effet spécifique sur le métabolisme global du cholestérol. Elle paraît par contre influencer électivement le passage du cholestérol des tissus dans le sang et inversement.

Le taux de la cholestérolémie paraît être l'indice d'un état d'équilibre entre le cholestérol plasmatique et les dépôts cholestériniques tissulaires, équilibre étroitement soumis à un contrôle neuro-endocrinien où l'apport en sécrétion thyroïdienne joue un rôle primordial.

C'est la fraction estérifiée du cholestérol qui paraît la plus influencée dans les troubles thyroïdiens. GARDNER et GAINSBOROUGH, en 1928, signalent que la réduction de l'hypercholestérolémie du myxœdème par la thyroxine prédomine sur la fraction estérifiée.

Ce fait est retrouvé par BARBIER et PÉQUIGNOT, CHAIKOFF, ENTENMAN. CHANGUS et REICHERT [43] aboutissent à des conclusions identiques chez le chien. La thyroïdectomie entraîne une élévation constante du cholestérol qui prédomine sur la fraction estérifiée et l'affecte plus régulièrement que la fraction non combinée.

L'élévation maxima des esters du cholestérol dépasse les valeurs pré-opératoires les plus hautes de 37 à 380 %.

Nous n'avons pas retrouvé cette élévation du rapport du cholestérol estérifié au cholestérol total dans nos observations.

#### b) RÔLE DU CORPS THYROÏDE DANS LE MÉTABOLISME DES LIPIDES.

Le cholestérol plasmatique normalement combiné pour les deux tiers à l'état d'esters, est un vecteur d'acides gras. Trois

quarts environ des graisses du plasma sont transportées sous forme d'esters du cholestérol.

La thyroïdectomie chez le chien élève les acides gras totaux du plasma de 47 à 125 % (CHAIKOFF, ENTENMAN, CHANGUS et REICHERT).

Réciproquement, NICHOLLS et PERLZWEIG [44] ont montré qu'il y a une diminution en valeur absolue du taux des acides gras saturés du plasma des hyperthyroïdiens. Il est probable que les modifications du cholestérol sanguin reflètent simplement la vitesse à laquelle les acides gras sont transportés soit pour être oxydés, soit pour être stockés.

Elles traduisent les fluctuations liées à l'établissement d'un équilibre nouveau entre ces deux activités complémentaires : d'un côté mobilisation des graisses de réserve, d'un autre côté fixation tissulaire.

Il est probable que ces deux éventualités sont réalisées successivement chez le sujet thyroïdectomisé : on sait que la diminution du M.B. après thyroïdectomie chez le lapin se fait selon une pente régulière qui atteint — 40 % après six semaines.

L'évolution de la cholestérolémie est très différente : après une chute brutale de 81 à 340 % (en moyenne 171 %), elle présente des fluctuations étendues pendant trois mois. A ce moment, elle finit par se stabiliser à une valeur supérieure de 14 à 221 % (en moyenne 80 %) au niveau pré-opératoire, ce qui paraît refléter l'établissement d'un équilibre nouveau (W. FLEISCHMANN, H.-B. SHUMACKER et L. WILKINS).

#### c) ROLE DU CORPS THYROÏDE DANS LE MÉTABOLISME DE L'EAU.

Il est depuis longtemps connu.

L'action diurétique de l'hormone thyroïdienne a été d'abord et surtout décrite. Depuis les premières constatations de MURRAY [45] (1891), elle a été confirmée par d'innombrables travaux. Mais cette diurèse thyroïdienne a été généralement signalée dans le myxœdème traité où elle est le plus marquée et chez les sujets normaux où elle est faible.

Dans l'hyperthyroïdie, ce sont les pertes extra-rénales d'eau qui ont principalement retenu l'attention.

Respiration cutanée insensible, sueurs, évaporation pulmonaire, diarrhée contribuent souvent ensemble à la déperdition d'eau.

La diurèse des sujets hyperthyroïdiens, parfois accrue, se montre en réalité variable. Elle est subordonnée en effet au volume des importantes éliminations qui se font en dehors du rein.

Expérimentalement, la courbe de diurèse par ingestion d'eau observée chez le chien thyroxiné, montre que l'élimination est plus précoce et plus rapide que chez l'animal témoin (VERNEY). Alors que les contrôles mettent par exemple 2 h. 30 à éliminer 235 cc. d'urine, les chiens thyroxinés produisent la même élimination en 1 h. 40. Mais qu'elle soit urinaire ou extra-rénale, c'est en tout cas une déperdition d'eau qui est observée.

Aussi la notion habituellement admise est que l'hormone thyroïdienne est déshydratante et on considère généralement comme déshydratés les sujets atteints de maladie de Graves-Basedow.

Or les travaux de CACHERA et de ses collaborateurs [46] ont montré qu'en fait le volume des liquides extra-cellulaires (mesuré par l'espace de diffusion du thiocyanate de sodium) était accru chez les basedowiens (28,5 % du poids du corps en moyenne au lieu de 21,1 % chez les sujets normaux).

Aucune relation définie entre le volume liquide extra-cellulaire et le M.B. n'est apparue. Une comparaison a été faite entre des amaigrissements de cause variée et l'état d'hyperthyroïdie; en ce qui concerne l'hydratation par rapport au poids, les sujets hyperthyroïdiens ont un comportement très particulier :

Bien qu'ayant maigri, ils ont plus de liquides extra-cellulaires que n'en comportait leur poids antérieur.

Dans les amaigrissements d'autre origine, au contraire le volume de ces mêmes liquides diminue par rapport au point de départ. « L'inflation liquide extra-cellulaire apparaît donc

comme une caractéristique biologique fondamentale de l'état d'hyperthyroïdie. » (CACHERA.)

L'œdème basedowien pur décrit par les auteurs classiques (MILLARD [47], DIEULAFOY [48], MAUDE [49], MACKENSIE [50]) n'est que l'exagération de l'hydratation interstitielle latente.

Généralisé et abondant, il est exceptionnel; l'œdème modéré des chevilles et des jambes, mou, prenant le godet, présent dès les premières phases de la maladie et avant tout traitement est fréquent. L'inflation extra-cellulaire révélée par l'épreuve au thiocyanate est presque constante. Elle est réduite par le traitement thyroéo-inhibiteur en même temps que les œdèmes des jambes, s'ils étaient présents, s'atténuent et disparaissent.

En réalité, cette contradiction entre l'effet diurétique et déshydratant d'injections isolées de thyroxine et l'inflation liquide extra-cellulaire de l'hyperthyroïdisme n'est qu'apparente.

En effet, l'action d'injections uniques ou séparées d'hormone thyroïdienne sur la diurèse s'exerce au niveau du rein de deux façons :

- accessoirement en s'opposant aux effets inhibiteurs de la pituitrine sur la réabsorption tubulaire de l'eau (HARE, PHILLIPS, BRADSHAW, CHAMBERS, 1944 [51]);
- essentiellement en augmentant du simple au double le filtrat glomérulaire (PITTS, HARE, HEINBECKER, ROLF, WHITE [52], EILER, ALTHAUSEN et STOCKHOLM [53]).

Dans l'imprégnation thyroxinique, prolongée au contraire qu'elle soit pathologique ou expérimentale, cette augmentation de la diurèse aqueuse ne s'accompagne pas d'une élévation corrélative de l'excrétion chlorée.

Il y a donc accumulation de chlore dans l'organisme qui est encore accrue par le fait que la perspiration cutanée intense entraîne une perte d'eau pure sans électrolytes dissous.

Cette rétention chlorée se traduit d'ailleurs par l'élévation de la chlorémie signalée chez l'animal thyroxinisé par FUSIMAKI, HILDEBRANT [54], HATAFUKU [55]), chez le basedowien par J. DECOURT et Ch.-O. GUILLAUMIN.

L'hypoprotidémie et l'acidose de l'hyperthyroïdose n'ont qu'un rôle hydratant beaucoup plus accessoire. En outre, le passage abondant de liquides par les espaces interstitiels dû à la perspiration cutanée élevée d'une part, le caractère pléthorique du volume plasmatique circulant plus rapidement dans les vaisseaux plus nombreux d'autre part, s'associent pour favoriser l'inflation extra-cellulaire.

L'hormone thyroïdienne agit donc d'une double façon sur le transit de l'eau :

- à dose unique ou à doses peu nombreuses chez le sujet normal, elle est diurétique et déshydratante par augmentation du filtrat glomérulaire et inhibition partielle de l'hormone antidiurétique hypophysaire;
- à doses prolongées ou permanentes dans l'hyperthyroïdie expérimentale ou pathologique, elle tend au contraire à accroître le volume liquide extra-cellulaire par rétention chlorée, élévation du volume plasmatique, passage abondant par les espaces interstitiels de l'eau détournée du rein vers la perspiration cutanée.

*d) IMPOSSIBILITÉ D'EXPLIQUER LE SYNDROME ŒDÈMES PALPÉBRO-CUTANÉS HYPERCHOLESTÉROLÉMIE PAR L'HYPERTHYROXINÉMIE ISOLÉE.*

Si on tente désormais d'appliquer les données précédentes à l'explication du mécanisme pathogénique du syndrome d'infiltration cutanéopalpébrale avec hypercholestérolémie, on se heurte à une impasse.

1<sup>o</sup> L'hormone thyroïdienne agit sur l'état d'équilibre qui existe entre le cholestérol plasmatique et le cholestérol tissulaire. L'imprégnation thyroïdienne entraîne une baisse du cholestérol sanguin. Nous constatons au contraire son élévation dans le syndrome que nous considérons.

2<sup>o</sup> L'hormone thyroïdienne joue indirectement sur le métabolisme des lipides en agissant sur le cholestérol, vecteur par ses esters d'acides gras.

Ceux-ci sont donc, comme le cholestérol, diminués dans le sang au cours des états d'hyperthyroïdisme. De même chez

l'animal thyroxinisé, on observe une réduction ou même une disparition complète des graisses hépatiques (ROAR STROM, 1942 [56], GUYE et RUTISHAUSER, 1943 [57]).

Or dans le syndrome que nous étudions, les acides gras du sang ont un taux élevé et le foie est très souvent le siège de lésions dégénératives graisseuses.

3° L'hormone thyroïdienne agit sur le métabolisme de l'eau en créant une inflation du secteur extra-cellulaire, le plus souvent inapparente, décelée par l'épreuve au thiocyanate de sodium.

Elle crée rarement des œdèmes des membres inférieurs. Ceux-ci s'opposent point par point aux œdèmes du syndrome infiltration palpébrale/hypercholestérolémie.

Les premiers sont localisés aux membres inférieurs : chevilles ou jambes, exceptionnellement diffus. Les seconds sont localisés aux paupières ou à la face.

Les premiers sont mous, prenant le godet, d'aspect banal, les deuxièmes sont plus durs, élastiques, ne prenant pas le godet. Les premiers, enfin, sont très précoces, contemporains des toutes premières manifestations de la maladie et d'une exophtalmie modérée non œdémateuse, et ils disparaissent sous l'effet du traitement médical de l'hyperthyroïdisme, les seconds, au contraire, sont tardifs, accompagnent une exophtalmie importante, œdémateuse; ils semblent très souvent secondaires et déclenchés par la thérapeutique médicale.

Ainsi donc, il nous faut rechercher une autre explication pour rendre compte du mécanisme d'apparition du syndrome d'infiltration cutanéopalpébral avec hypercholestérolémie.

Dans certains cas, on peut supposer que ce syndrome est dû à un traitement médical trop actif qui a dépassé son but et réalise un tableau transitoire d'hypothyroïdie.

Dans cette éventualité, le M.B. tombe au-dessous de la normale et la face devient bouffie dans son ensemble sans que l'œdème palpébral et l'exophtalmie ne soient très marqués. Dans la plupart des observations, en fait l'hypothyroïdie post-thérapeutique ne saurait être retenue. La rapidité d'appari-

tion de l'exophtalmie, son caractère œdémateux, le gonflement palpébral prédominant, la persistance d'un M.B. élevé engageant à rechercher une autre hypothèse étio-pathologique.

Dans la majorité des circonstances cliniques, la libération brusque, supra-normale de T.S.H. hypophysaire paraît, par son action de rétention aqueuse localisée et son rôle adipocinétique, susceptible de rendre compte de l'infiltration palpébrale, de l'exophtalmie œdémateuse et de l'hypercholestérolémie. C'est le rôle de ce principe hypophysaire thyro-stimulant que nous allons maintenant préciser.

c) ROLE DE LA T.S.H. SUR LE TISSU ORBITAIRE, LA RÉTENTION AQUEUSE, L'ÉQUILIBRE DE RÉPARTITION DES PROTÉINES ET DES GRAISSES DANS L'ORGANISME ET SUR LE MÉTABOLISME BASAL.

1° *Action de T.S.H. sur le tissu orbitaire :*

Dès 1931, J.-A. SHOCKAERT [58] décrit l'exophtalmie qui apparaît chez le jeune canard traité pendant trois à cinq semaines par un extrait thyro-stimulant. A vrai dire, l'idée n'était pas nouvelle.

Dès 1910, GLEY avait noté l'exophtalmie qui apparaissait chez le lapin quelques mois après la thyroïdectomie totale. Mais alors qu'il soutenait l'hypothèse de l'existence d'une substance normalement sécrétée par la thyroïde qui modèrerait l'activité du sympathique, A. PONCET émettait déjà l'idée d'une hyperactivité hypophysaire responsable de la protrusion oculaire.

LOEB et FRIEDMANN, en 1932 [59], produisent une exophtalmie chez le têtard, le cobaye et le canard par injection de T.S.H.

Cet effet est ensuite confirmé chez les animaux les plus divers et il se révèle que la protrusion oculaire, loin de nécessiter la présence de la thyroïde, apparaît d'autant mieux que cette glande a été préalablement extirpée (MARINE et ROSEN, 1934). La thyroostimuline est donc plus qu'une hormone thyroïdienne.

FRIEDGOOD, 1934 [60], SMELSER, 1936-1937 [61], PAULSON, 1939 [62], DOBYNS [63, 64, 65] dans une série de travaux échelonnés de 1942 à 1950, ont étudié en détail l'exophtalmie produite par T.S.H.

Chez le cobaye thyroïdectomisé, l'injection de T.S.H. entraîne une augmentation de volume et un œdème de la graisse orbitaire et des muscles rétro-oculaires. Ces modifications se développent tout aussi bien après excision du muscle de MULLER (rappelons à ce sujet que certains auteurs (MAC CALLUM et CORNELL, en 1904, CODE et ESSEX, en 1935) avaient essayé d'expliquer l'exophtalmie basedowienne par la contraction du muscle lisse décrit par MULLER, en 1858. Très rapidement, HARLING, LANDSTROM, WHITNALL, RUSSELL montrèrent que le muscle de MULLER ne subsistait qu'à l'état de vestige chez l'homme) ou après énucléation du globe oculaire (SMELSER, 1943 [66]).

A cet œdème s'associe dans un premier stade une invasion de polynucléaires auxquels se substituent des macrophages renfermant des gouttelettes de graisses phagocytées et des lymphocytes.

Les fibres musculaires sont augmentées de volume et œdématisées avec infiltration péri-vasculaire de cellules rondes. Quelques fibres sont atrophiques et ont perdu leur striation transversale.

Leur aspect fait penser à celui que l'on observe au cours de la dégénérescence de Zenker.

Après sept mois de traitement par la thyroestimuline, AIRD (1941) [67] obtient une protrusion oculaire chronique qui persiste pendant la narcose et après la mort. La musculature rétro-bulbaire montre de l'œdème interstitiel, une striation disparue avec fibrose secondaire et augmentation du nombre des noyaux.

La graisse orbitaire, normalement opaque, devient gélatineuse et translucide. L'infiltration œdémateuse des travées conjonctives pénètre entre les cellules graisseuses qui paraissent diminuer d'importance (SMELSER).

Cette réaction orbitaire peut être obtenue chez les vertébrés inférieurs : poissons (vairon ou *Fundulus heteroclitus* par

exemple). Chez celui-ci, l'injection intra-péritonéale de T.S.H. entraîne une protrusion oculaire qui débute à la troisième heure et atteint son maximum entre le premier et le deuxième jour.

Comme chez les mammifères, on note de l'œdème et une infiltration cellulaire des tissus aréolaires et graisseux rétro-bulbaires, des muscles et de la conjonctive. Le liquide contenu dans l'espace rétro-bulbaire est cinq fois plus abondant que normalement (Alexander ALBERT, 1945 [68]).

Dans tous les cas, et quelle que soit l'espèce considérée, SMELSER a montré la similitude existant entre l'aspect histologique des tissus rétro-bulbaires chez l'homme (aspect dont nous étudierons plus loin les modalités) et de ceux de l'animal rendu exophtalmique par T.S.H.

## 2° Action de T.S.H. sur la rétention aqueuse :

— *Locale.* — L'œdème orbitaire est lié à l'augmentation de la teneur en eau des tissus rétro-oculaires (PAULSON, 1937), mais cette réaction œdémateuse oculaire n'est que l'expression locale d'un trouble général.

— *Générale.* — Tous les dépôts lipidiques (graisse péritonéale (SMELSER-DOBYNS), cervicale, axillaire (DOBYNS), péri-ovarienne, péri-urétérale — à l'exception de la graisse péri-rénale qui est peu modifiée — voient leur infiltration aqueuse accrue. SMELSER attribue la prédominance rétro-bulbaire de l'œdème aux nombreux septa conjonctifs lâches qui favorisent son infiltration et à la structure inextensible de l'orbite qui rend cette modification apparente.

La thyroostimuline apparaît donc comme une véritable hormone de rétention aqueuse interstitielle dont l'effet prédomine sur la graisse oculaire.

Le mécanisme biochimique de cette rétention d'eau est encore obscur : il est possible que cette action soit liée à une modification chimique du collagène : peut être fixation d'azote par ouverture des chaînes polypeptidiques qui laisseraient s'encaster des acides aminés nouveaux.

En effet, J. et H. FRAENKEL-CONRAT et H.-M. EVANS [69], en 1942, ont essayé de préciser la nature de la fraction hypophysaire purifiée responsable de la chute de l'azote non protéique (urée, polypeptides et acides aminés) sanguin et tissulaire qui fait suite à l'injection d'extrait hypophysaire alcalin, frais, non purifié.

Seule la fraction T.S.H. est active. Cet effet qui se produit dans les quatre heures existe aussi bien chez le rat à thyroïdectomie totale vérifiée complète à l'autopsie, que chez le sujet normal. Il n'est d'ailleurs pas obtenu par la thyroxine.

Les auteurs concluent soit à l'intervention d'une hormone inconnue associée à T.S.H. purifiée, soit plus probablement à une action spécifique de T.S.H. elle-même.

### *3° Action de T.S.H. sur l'équilibre de répartition des protéines et des graisses dans l'organisme.*

a) *Sur les protéines.* — Chez le lapin thyroïdectomisé recevant 500 unités Junkmann et Schoeller par jour et sacrifié le cinquième jour, MAHAUX a obtenu une modification du protéinogramme avec baisse de la sérine et ascension des globulines. L'effet était faible ou nul chez le témoin normal.

H. MOORE, L. LEVIN, G.-K. SMELSER [70] ont effectué l'analyse électrophorétique de sérum de rats thyroïdectomisés ou traités par le thiouracile, états correspondant à une libération endogène de T.S.H. Il y a augmentation des  $\alpha$  et des  $\gamma$  globulines et apparition d'un constituant protéique nouveau mis en évidence par un épaulement de la courbe des albumines (et qui peut être complètement séparé par électrophorèse prolongée).

En fait, il est difficile de séparer l'action de la T.S.H. sur les protides et celle qu'elle exerce sur les lipides.

On sait en effet l'importance biologique des cénapses lipido-protidiques. D'autre part, il est possible que l'élévation du cholestérol, et partant des lipides sanguins, soit secondaire à la perturbation de l'équilibre osmotique des protéines plasmatiques et interstitielles.

E.-H. FISHBERG [71], en 1921, interprète certains états hypercholestérolémiques comme une modification des graisses

de réserve qui viendraient renforcer la pression osmotique insuffisante des protéines sanguines.

Elle constate en effet que des sérums hyperlipémiques exercent un pouvoir osmotique plus élevé que celui qui résulterait de leur teneur en protéines, ce qui est confirmé par RABINOVITCH [72], 1930, dans les diabètes hypercholestérolémiques et par M.-A. MACHEBŒUF et G. SANDOR [73], 1931, dans des cas de néphrose lipéidique.

Ces derniers estiment que l'hyperlipémie est un phénomène secondaire de défense qui tend à limiter l'importance des œdèmes. La combinaison des lipides aux protéines du sérum augmenterait très sensiblement le nombre des fonctions ionisables non diffusibles et le pouvoir osmotique qui y est lié.

En fait, l'hypercholestérolémie du syndrome d'infiltration cutanéopalpébrale ne saurait être interprétée comme une simple réaction de défense vis-à-vis de la rétention aqueuse produite par T.S.H.

Elle est due à un véritable effet lipodophorétique propre de la thyroestimuline que nous allons préciser maintenant.

*b) Sur les lipides.* — L'action de l'hypophyse sur l'hypercholestérolémie de l'animal thyroïdectomisé était resté un point de pathologie expérimentale encore litigieux; certains auteurs en effet (C. ENTENMAN, I.-L. CHAIKOFF, F.-L. REICHERT [74], 1942) avaient observé des cholestérolémies élevées chez des chiens hypophysectomisés puis thyroïdectomisés maintenus à un apport calorique identique à sa valeur pré-opératoire par gavage journalier.

D'autres (K.-W. THOMPSON et C.-N. LONG [75], 1941) avaient par contre noté que l'hypophysectomie des chiens rendus hypercholestérolémiques par thyroïdectomie totale préalable, était suivie d'une chute progressive du cholestérol.

Celui-ci atteignait une valeur normale au bout de quatre semaines, puis tombait à un niveau très bas. Cette dépression ne se produisait pas après une résection hypophysaire incomplète.

Les mêmes divergences se retrouvaient à propos de l'action expérimentale des injections de T.S.H. chez l'animal hypercholestérolémique :

— chez le lapin rendu hypercholestérolémique par exérèse du corps thyroïde, MAHAUX obtient en effet, après injection de T.S.H. (500 unités J. et S. par jour), une élévation de la cholestérolémie, contemporaine d'une accumulation considérable de graisse dans le péritoine.

Les témoins non thyroïdectomisés ne présentèrent aucun de ces phénomènes tout comme si l'activation de leur thyroïde paraissait les avoir notablement protégés à l'égard de l'action adipocinétique de l'extrait hypophysaire.

La T.S.H. n'exerce donc pleinement, conclut MAHAUX, ses propriétés métaboliques propres que chez les sujets dont la thyroïde n'est pas fonctionnelle. Nous reverrons ultérieurement l'importance de cette proposition.

Par contre, K.-B. TURNER et A. DELAMATER [76] (1942) chez six lapins à thyroïdectomie complète vérifiée à l'autopsie, rendus hypercholestérolémiques par ingestion de cholestérol, constatent que l'injection quotidienne de 100 à 300 unités J. et S. entraîne une chute moyenne du cholestérol de 438 à 356 mg. %. La dépression maxima varie donc de 18 à 53 %.

Chez trois sujets sur six, cette chute nette à partir du quatrième jour est précédée d'une élévation le deuxième jour.

D'autres auteurs (L.-E.-A. WRIGHT, A.-R. ROBINSON, V.-M. TRIKOJUS [77]) confirment, en 1944, cette réduction sous l'effet de T.S.H. de la cholestérolémie du lapin thyroïdectomisé rendu hypercholestérolémique par ingestion de 0,50 g. de cholestérol tous les deux jours.

En fait, dans cette deuxième série d'expériences, il convient de souligner qu'une hypercholestérolémie d'origine exogène, de l'ordre de celle qui est réalisée (elle atteint trente ou quarante fois au moins la valeur de la cholestérolémie physiologique), crée un état très éloigné des conditions normales.

Elle tend ainsi à masquer tout effet de déversement du cholestérol dans le sang et isole de la sorte artificiellement les facteurs déterminant la fixation du cholestérol dans les tissus.

Les contradictions qui paraissent exister entre les expériences de MAHAUX d'une part et celles de TURNER, DELAMA-

TER, WRIGHT, ROBINSON et TRIKOJUS d'autre part, ne sont donc qu'apparentes.

Dans les premières, la T.S.H. déplace les graisses des organes de dépôt vers les tissus. L'hypercholestérolémie est le reflet de ce transfert qui s'effectue par la voie sanguine sous forme d'acides gras transportés par les esters du cholestérol.

Dans les deuxièmes, la T.S.H. se trouve en présence d'une hypercholestérolémie considérable d'origine exogène.

L'élévation du cholestérol se situe d'emblée dans le secteur plasmatique. La T.S.H. abaisse le taux du cholestérol en le fixant dans les tissus.

Par contre, le transfert du cholestérol *endogène* des dépôts vers les tissus et la faible élévation du taux sanguin qu'il représente sont tellement minimes vis-à-vis de l'énorme hypercholestérolémie par apport externe, qu'ils sont complètement masqués par elle.

Ainsi, le rôle dévolu à la T.S.H. dans le transfert des graisses apparaît fondamental. Il est même probable que l'effet lipidophorétique propre de l'hormone thyroïdienne n'est en réalité que secondaire et sous la dépendance directe du principe thyro-stimulant hypophysaire. Dans les expériences de FLEISCHMANN dont nous avons fait état, la thyroïdectomie élève la cholestérolémie parce qu'elle équivaut à une libération de T.S.H., l'injection de thyroxine l'abaisse au contraire par diminution de la sécrétion thyro-stimulante (ou saturation complète du substrat thyroxinafine hypophysaire et disparition de la T.S.H. libre suivant la conception de MAHAUX [78]).

La confrontation de ces données concernant la fonction adipocinétique de la T.S.H. avec certaines acquisitions morphologiques est pleine d'intérêt :

A. LOESER [79] a signalé pour la première fois en 1937, une action jusque-là inconnue de la T.S.H., à savoir une surcharge graisseuse et des nécroses diffuses du foie et des reins.

Ces effets superposables à ce que l'on trouve à l'autopsie de cas humains de maladie de Basedow, ne sont obtenus que lors d'un apport progressivement croissant et finalement assez massif (800 unités J. et S.) de T.S.H. au cobaye.

A.-W. ELMER, B. GIEDOSZ et M. SCHAPS [80], en 1940, dans des conditions expérimentales analogues, observent une infiltration graisseuse du foie chez le chien et le cobaye.

B.-M. DOBYNS montre que ces modifications se produisent indépendamment de la thyroïde. Des cobayes thyroïdectomisés soumis à un régime normal et recevant des injections de T.S.H. à la dose de 25 à 50 unités .J. et S. par jour, deviennent inactifs. Leur pelage est hérissé : « On note de la faiblesse musculaire et parfois de la raideur des membres. Dans certains cas, l'animal réalise presque un état de cataplexie » (DOBYNS, 1946).

Lorsqu'on les sacrifie, le plasma est lactescent.

La lipémie à la vingt-quatrième heure peut être plus que doublée (1.050 mg. % dans un protocole d'expérience au lieu d'un taux normal de 140 à 400 mg. %). Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles chargés de graisses qui objective ainsi remarquablement le stade sanguin de la mobilisation des lipides.

L'examen anatomique révèle une déplétion marquée des réserves graisseuses périphériques qui sont remplacées par une substance translucide et gélatineuse infiltrée de polynucléaires et de macrophages chargés de gouttelettes graisseuses.

Le foie est pâle, un peu augmenté de volume, friable, chargé d'une quantité importante de graisses d'abord décelables autour des sinusoïdes puis envahissant l'ensemble des cellules. Il existe une surcharge graisseuse des reins et de divers épithéliums.

Les muscles squelettiques et même les fibres cardiaques ont perdu leur striation et se sont chargés de gouttelettes graisseuses.

Il paraît exister un parallélisme entre l'importance de ces modifications et le degré de myasthénie observé.

L'effet est maximum après la première injection de thyroéostimuline; il s'atténue progressivement lors de traitements prolongés.

Un tel transfert des lipides induit par un principe hypophysaire avait déjà été décrit par BEST et CAMPBELL, 1935 [81]. Traitant des rats par des doses massives d'un extrait hypophy-

saire alcalin dont la parenté éventuelle avec T.S.H. n'est pas précisée, ils constatent après trois jours un transfert important de liquides des dépôts vers le foie et les reins. Plus de 50 % des graisses disparues au niveau des dépôts se retrouvent dans le foie dont la teneur en lipides peut être quadruplée.

Ce tableau histologique d'origine hypophysaire peut être opposé aux constatations effectuées chez l'animal injecté de thyroxine. Chez celui-ci, on note une atrophie de l'épithélium hépatique avec réduction ou même disparition complète tant du glycogène que des graisses (ROAR STROM, 1942 [82], GUYE et RUTISHAUSER, 1947 [83]).

#### 4° Action de T.S.H. sur le M.B.

L'injection journalière de T.S.H. entraîne une activation rapide de la thyroïde qui peut aboutir à une hyperplasie parenchymateuse considérable. Dès le deuxième ou troisième jour, les animaux présentent une élévation de leurs combustions.

Ils maigrissent, ont de la tachycardie et montrent une excitation nerveuse anormale. Ces effets ne se manifestent pas indéfiniment.

Au bout de dix à vingt jours, la thyroïde se remet au repos et les signes d'excitation se dissipent. Le M.B. s'abaisse généralement au-dessous de la normale.

Le développement de cet état réfractaire a été attribué par les uns à l'effet d'une antihormone (COLLIP, LOESER), par les autres à l'apparition d'anticorps sériques neutralisant l'extrait hypophysaire injecté (WERNER, OUDET, EICHBAUM et KINDERMANN).

MAHAUX a étudié ces phénomènes chez le lapin.

L'injection journalière de T.S.H. entraîne dès le deuxième jour l'élévation du M.B. qui passe par un premier maximum de 20 à 40 % vers le cinquième jour. Ensuite, la courbe présente un deuxième maximum moins élevé vers le douzième jour, puis elle tombe assez vite au-dessous de la normale en même temps que se développe de l'exophtalmie. La durée totale de la poussée hypermétabolique est de douze à seize jours.

Si le lapin à M.B. abaissé est laissé au repos pendant quelques semaines, ses combustions reprennent une valeur normale.

Il se trouve cependant dans une période d'inversion d'action de T.S.H. car une nouvelle série d'injections entraîne d'emblée une chute du M.B. parfois accompagnée d'exophtalmie. Ce phénomène avait déjà été noté par ZAJIC [84] en 1933.

L'inversion d'action de la T.S.H. n'est pas définitive.

Si l'animal étudié est laissé au repos quatre à six mois puis réinjecté, on assiste de nouveau à une poussée hypermétabolique de douze à seize jours, suivie d'une chute des combustions au-dessous de la normale.

Le mécanisme qui détermine l'inversion d'action de la T.S.H. sur l'activité thyroïdienne et le M.B. est donc à la longue spontanément réversible.

La dépression du M.B. de la période réfractaire n'est pas due au développement d'un état de thyroxino-résistance car l'action calorigène de la thyroxine est normale ou même augmentée chez le lapin en phase d'inversion d'action de la thyro-stimuline.

Elle n'est pas due non plus à la présence d'anticorps recherchés par la méthode de Schultz-Dale. Elle paraît liée au développement d'un principe antihormonal rendant la thyroïde inexcitable mais n'empêchant pas l'exophtalmie.

Si l'on veut en dernière analyse résumer l'effet de la T.S.H., on peut dire qu'elle a :

- 1° *un effet de rétention aqueuse localisée aux graisses et aux muscles de l'orbite* (mais pouvant déborder sur les autres dépôts lipidiques) ;
- 2° *une action de mobilisation des graisses et du cholestérol* entre les dépôts, le sang et les viscères, action qui s'associe à une perturbation de l'équilibre protidique ;
- 3° *un rôle complexe sur les combustions* avec dans un premier stade élévation du M.B. et, dans un deuxième stade, hypométabolisme (par apparition d'un état réfractaire) et apparition d'exophtalmie.



## CHAPITRE VI

### **Aspect anatomo-pathologique des hyperthyréoses à cholestérolémie élevée**

---

Cette action adipocinétique et œdémateuse de la T.S.H. se retrouve chez l'homme au cours de l'étude anatomo-pathologique des lésions orbitaires ou viscérales.

En 1944, F.-E. RUNDLE et E.-E. POCHIN [85, 86] ont analysé la graisse orbitaire de 17 basedowiens, 9 morts en crise aiguë (4 crises « médicales », 5 après thyroïdectomie); la teneur en graisse de la musculature rétro-orbitaire est considérablement élevée (en moyenne 2,67 % au lieu de 1,40 %).

Cette surcharge graisseuse est comparativement plus forte chez l'homme (teneur en graisse moyenne du basedowien = 3,30 g. % au lieu de 1,22 g. % chez l'homme normal) que chez la femme (teneur moyenne en graisse de la basedowienne = 2,53 g. % au lieu de 1,54 g. % chez la femme normale).

La surcharge du releveur de la paupière supérieure est très marquée, celle des autres muscles rétro-bulbaires est moins intense. DOBYNS, chez 4 malades étudiés, a retrouvé les mêmes lésions que chez l'animal : gouttelettes graisseuses dans les polynucléaires ou les macrophages, œdème, lymphocytes.

Le syndrome d'hyperimprégnation en T.S.H. ne se borne pas à cette réaction des tissus de l'orbite; DUDGEON et URQUHART (1926), à l'autopsie de 9 goîtres exophtalmiques, remarquent que l'infiltration leucocytaire, très marquée, des muscles oculaires, se retrouve à un degré moindre au niveau de la musculature squelettique.

Elle s'accompagne de myosite interstitielle chronique avec atrophie plus ou moins intense des fibres musculaires.

Ce processus de myosite avait déjà été signalé par les anciens auteurs (ASKANAZY, 1898).

Chez un malade atteint d'exophtalmie maligne survenue après thyroïdectomie et décédé à la suite d'une opération de Naffziger, HAIK (1944) [87] note « une extrême métamorphose graisseuse du foie et une tuméfaction nuageuse des tubes contournés rénaux ».

WELLER, BEAVER et PEMBERTON, PIPER et POULSEN ont insisté sur les lésions hépatiques : stéatose dégénérative aiguë avec nécrose centro-lobulaire ou aspect d'atrophie subaiguë. Nous retrouvons ici les divers éléments du syndrome d'hyperthyroestimulinémie expérimentale.

Les lésions cutanées du myxœdème pré-tibial, myxœdème atypique ou circonscrit thyrotoxique (COHEN [88]) sont très particulières : dégénérescence mucinique du chorion secondaire à une dégénérescence basophile du collagène et de l'élastine.

La mucine contiendrait une substance présentant tous les caractères de l'acide hyaluronique (WATSON et PEARCE). Au terme de myxœdème circonscrit, H.-P. KLOTZ [89] propose de substituer celui de « placards mucineux thyroétrophiniques » qui rend compte de ses circonstances d'apparition.

Ainsi donc, les lésions histologiques observées au cours du syndrome d'infiltration cutanéopalpébrale avec hypercholestérolémie chez l'homme sont-elles absolument superposables à celles que l'hyperthyroestimulinémie expérimentale crée chez l'animal ?

Pour résumer cette homologie clinique, biologique et microscopique, on peut dire que chez l'homme « les effets métaboliques propres du principe thyro-stimulant se manifestent tout particulièrement lorsque la thyroïde précédemment hyperactive devient incapable de maintenir son débit sécrétoire, soit qu'elle devienne fonctionnellement insuffisante, soit qu'elle ait été largement réséquée ou bloquée par les thyro-inhibiteurs.

La chute de l'apport thyroïdien entraîne la libération de quantité croissante de T.S.H. L'influence persistante de doses

élevées de cette hormone entraîne le développement de phénomènes œdémateux orbitaires, cutanés et viscéraux contemporains d'un mouvement des graisses de la périphérie vers la musculature et les organes profonds : foie et reins » (MAHAUX).

La réduction d'une hyperthyroïose fait-elle donc tomber d'un danger sévère dans un autre non moins redoutable ? C'est certainement le cas chez certains sujets souvent du sexe masculin, chez lesquels la composante hypophysaire est particulièrement puissante.

Cette éventualité est heureusement rare et l'effet hypophysaire se borne en général à une augmentation momentanée et peu perceptible de l'exophtalmie, à une réaction œdémateuse transitoire avec hypercholestérolémie et à une tendance plus ou moins marquée à la réactivation thyroïdienne quel que soit le traitement employé.

La guérison de l'hyperthyroïose paraît donc correspondre plus à une équilibration hypophysaire qu'à une involution thyroïdienne.

---



## CHAPITRE VII

### Déductions thérapeutiques

---

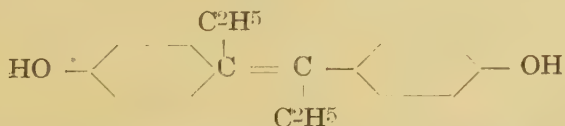
Cette réduction de la composante hypophysaire dans l'hyperthyroïse doit être le premier geste thérapeutique. Elle constitue le meilleur traitement curatif et même prophylactique du complexe symptomatique : rétention œdémateuse, hypercholestérolémie.

Le repos physique et moral, l'élimination de toute surcharge affective, la psychothérapie, les sédatifs nervins (laudanum, codéine, dionine, barbituriques, bromures, ésérine, tartrate d'ergotamine) constituent des moyens thérapeutiques dont le caractère classique n'exclut pas la valeur.

L'équilibration hypophysaire par le H 365, para-oxy-propio-phénone, introduit en thérapeutique en juillet 1949 par M. PERRAULT [90, 91, 92, 93] réalise l'essentiel du traitement. Ce corps, dont la formule développée :



est à peu près la moitié de celle du diéthylstilbœstrol :



freine électivement F.S.H. et de façon certaine T.S.H.

Les autres trophines hypophysaires sont freinées de façon moins intense : l'action freinatrice vis-à-vis de G.H. requiert des doses fortes, mais elle peut être mise en évidence expérimentalement.

L'A.C.T.H. n'est pas freinée. L'hormone mélanotrope l'est peut-être. Par contre, I.C.S.H. et L.H. paraissent plutôt favorisées. On retrouve là les principaux traits de l'action centrale des œstrogènes naturels ou synthétiques dont nous verrons plus loin la possible utilisation.

Mais il existe des divergences fondamentales dans le mode d'action : en effet, le H 365 est pratiquement dépourvu de tout pouvoir œstrogénique périphérique (celui-ci est d'au moins 10.000 fois inférieur à celui de l'hexœstrol).

Par ailleurs, l'action sur la lactation et sur la pigmentation aréolaire est, du point de vue clinique, exactement inverse. De même, l'action sur la libido et sur la puissance génitale chez l'homme est opposée à celle qu'exercent les œstrogènes.

SOULAIRAC, DESCLAUX [94] et leurs collaborateurs ont confirmé expérimentalement ces différences d'effet chez le rat. Enfin, les altérations macroscopiques (adénome hypophysaire) et microscopiques de l'hypophyse, créées par les œstrogènes, ne le sont pas par la P.O.P.

La toxicité du produit est pratiquement nulle : on a pu administrer 40 egr. par jour pendant des mois chez la souris sans constater de signes de toxicité. Chez l'homme, aucune modification sanguine, rénale ou hépatique n'a été signalée. Les seuls incidents possibles sont quelques signes discrets de mauvaise tolérance digestive : nausées, brûlures gastriques, diarrhée. La prise au milieu du repas, en écrasant les comprimés pour permettre leur meilleure absorption, suffit en général à les éviter.

La posologie est très souple « à la demande » en se basant sur les résultats cliniques et les examens de laboratoire (mesure de l'exophtalmie, orbitonométrie, dosages du cholestérol, évaluation du M.B., courbe de poids).

L'administration se fait par voie digestive au milieu de chacun des deux ou trois grands repas sous forme de compri-

més à 0,05 ou 0,25 g. La dose quotidienne de 1 à 2 g. poursuivie pendant deux ou trois mois paraît dans les cas moyens la plus adéquate.

A ce traitement de fond par le freinateur hypophysaire H 365, on peut associer l'extrait thyroïdien à petites doses de l'ordre de 5 à 10 cgr. par jour, qui agit vraisemblablement aussi en freinant l'hypophyse antérieure et en favorisant la diurèse. La thyroxine à la dose de 1/4 à 1 mg. par jour peut aussi être utilisée. Elle agirait en se combinant avec la substance thyroxinaffine hypophysaire pour diminuer la formation de T.S.H. libre.

Certains ont préconisé récemment ses homologues synthétiques (D.-W. WOOLLEY, 1946, E. FRIEDEN et R.-J. WINCKLER, 1949, R.-E. CORTELL, 1949).

Deux thérapeutiques paraissent contre-indiquées :

L'une de façon formelle : c'est la thyroïdectomie qui à elle seule est déjà responsable dans de trop nombreux cas de syndromes de rétention aqueuse grave ou même d'exophtalmie maligne.

L'autre de manière plus nuancée : c'est le traitement par les antithyroïdiens de synthèse qui ne sera employé qu'avec une très grande prudence et en administrant de petites doses.

On n'y recourra que secondairement quand la poussée d'hyperthyroostimulinémie sera calmée et s'il reste des signes d'hyperfonctionnement thyroïdien; on lui associera toujours le H 365 et la thyroxine pour prévenir une récurrence d'excitation hypophysaire.

En fait, on aura rarement à utiliser cette thérapeutique dans le syndrome d'infiltration palpébro-cutanée avec hypercholestérolémie, puisque c'est elle qui est très souvent responsable de l'apparition de celui-ci.

Le traitement curatif essentiel sera donc la freination hypophysaire par le H 365 associé au repos, aux sédatifs nervins et à la thyroxine.

Le traitement préventif consistera en la réduction médicale correcte des hyperthyroèses banales par les thyroé-inhi-

biteurs. Il faudra agir avec d'autant plus de circonspection que la cholestérolémie initiale sera plus élevée.

Pour prévenir les réactions hypophysaires fâcheuses, la P.O.P. et la thyroxine seront systématiquement associées aux antithyroïdiens de synthèse.

Nous envisagerons, pour terminer, deux cas particuliers, celui de l'exophtalmie maligne et celui des hyperthyréoses par suppression de la fonction ovarienne.

*L'exophtalmie maligne* devrait être aujourd'hui de moins en moins souvent rencontrée si l'on réalisait un traitement correct, c'est-à-dire une rééquilibration physiologique du bloc neuro-hypophysaire.

Si on se trouve cependant en sa présence, la thérapeutique hypophyso-freinatrice doit être le premier geste (H 365 — DE GENNES et coll. [95] — thyroxine). Robert BAIRD (1941) suggère l'application précoce de radiothérapie profonde de la région hypophysaire (3.000 à 3.500 r.). Ce traitement a été utilisé avec succès par THOMAS et WOODS (1936), RUEDEMANN (1937) et GINSBURG (1939).

D'autres auteurs ont préconisé la radiothérapie de la portion rétro-bulbaire de l'orbite. Russell BRAIN [96], en 1945, administre tant chez l'homme que chez la femme des doses d'œstrogènes qui peuvent atteindre 20 mg. de diéthylstilbœstrol par jour.

Cet effet favorable des œstrogènes s'explique probablement par leur pouvoir « anti-cellule de thyroïdectomie ». Les œstrogènes favorisent la réadaptation de l'hypophyse à un apport thyroïdien réduit, ce qui rend compte de la rareté des exophtalmies malignes post-thyroïdectomie dans le sexe féminin. Ce n'est que dans des cas extrêmes vus très tardivement qu'il faudra se résoudre à l'opération de NAFFZIGER [97], trépanation décompressive de la paroi supérieure de l'orbite après volet frontal.

POPPEN a ainsi opéré 66 sujets sans mortalité opératoire avec d'excellents résultats. Mais l'intervention doit être faite avant l'apparition d'un chemosis trop important ou d'ulcérations cornéennes.

*Les hyperthyréoses par suppression ovarienne* (castration chirurgicale ou ménopause spontanée) chez lesquelles l'hyperproduction de F.S.H. va de pair avec une élévation de T.S.H., sont corrigées par le H-365. Elles sont également souvent améliorées par la thérapeutique œstrogénique (MAHAUX, CACHERA [98]).

La logique paraît ici d'*associer* les œstrogènes, à doses faibles, physiologiques, au H-365, en cherchant ainsi une convergence d'action centrale, neuro-hypophysaire, tout en assurant une œstrogénie normale.

Telles sont les principales directives thérapeutiques qui peuvent être déduites de la constatation d'une hypercholestérolémie avec rétention aqueuse au cours des hyperthyréoses.

Ainsi la réduction, même parfaite, de l'hyperfonctionnement thyroïdien ne s'identifie pas nécessairement à la guérison. A la période hyperthyroïdienne et hypermétabolique peut faire suite une phase œdémateuse et hypercholestérolémique dont les symptômes ne font que s'aggraver par intensification de la médication antithyroïdienne. Cette phase secondaire de la maladie de Basedow paraît liée à la persistance d'une libération d'un excès de T.S.H. par une hypophyse encore active. C'est contre cette composante hypophysaire que devra être dirigé l'essentiel du traitement.

---



## Conclusions

---

1° *De l'étude statistique* de 196 cas d'affections thyroïdiennes ou thyro-hypophysaires, il ressort que :

- a) la cholestérolémie est normale dans 65,5 % des observations de goitres normothyroïdiques;
- b) la cholestérolémie est élevée dans 72 % des cas d'hypothyroïdisme;
- c) la cholestérolémie est abaissée dans 36,5 % des cas d'hyperthyroïdisme.

La cholestérolémie est normale dans 27 % des cas d'hyperthyroïdisme; élevée dans 36,5 % des cas d'hyperthyroïdisme.

2° *L'hypercholestérolémie au cours des hyperthyroïdoses* apparaît dans la majorité des cas :

- a) soit au cours d'une réduction brutale de l'hyperfonctionnement thyroïdien par le traitement médical, physiothérapique ou chirurgical;
- b) soit après suppression de la fonction ovarienne.

3° *Elle va de pair avec un syndrome clinique* de rétention aqueuse interstitielle et une perturbation de la répartition lipidique dont l'expression habituelle est l'exophtalmie de type œdémateux. Sa forme la plus grave est l'exophtalmie maligne. Ses déterminations viscérales (musculaire, hépatique...) témoignent de la diffusion des lésions.

Elle peut enfin créer une infiltration mucinique de la peau localisée aux régions pré-tibiales.

4° *Biologiquement*, le syndrome infiltration cutanéopalpébrale/hypercholestérolémie s'accompagne :

- a) de perturbations protidiques traduites par la positivité des réactions de Hanger et de Mac Lagan et les modifications de l'électrophorégramme;
- b) d'une réduction habituelle du M.B.;
- c) d'une hyperthyréostimulinémie.

5° *Du point de vue physio-pathologique*, le syndrome infiltration cutanéopalpébrale hypercholestérolémie est lié à la libération supra-normale de thyroestimuline, *hormone de rétention aqueuse interstitielle et de transfert des lipides*.

6° *Du point de vue anatomo-pathologique*, les lésions observées chez l'homme au cours de l'exophtalmie œdémateuse avec hypercholestérolémie sont exactement superposables aux lésions notées chez l'animal après injection de l.S.H. : œdème des tissus rétro-orbitaires, lésions dégénératives du muscle, du foie et du rein avec présence de polynucléaires et de macrophages chargés de gouttelettes graisseuses.

7° *Du point de vue thérapeutique*, il faudra corriger avant tout l'hyperthyroestimulinémie d'origine pituitaire en freinant l'hypophyse par la para-oxy-propionophénone et la thyroxine associées aux sédatifs nervins et au repos physique et psychique.

La chirurgie sera formellement contre-indiquée et le recours aux thyroé-inhibiteurs devra être très prudent et comporter l'utilisation conjointe de H-365 et d'iode hormonal.

Les œstrogènes pourront être utilisés avec succès dans les hyperthyréoses par suppression ovarienne, seuls et à forte dose ou de façon plus physiologique à faibles doses, en association avec le H-365.

8° *La prévention* de l'apparition des manifestations œdémateuses avec hypercholestérolémie au cours des hyperthyréoses est facile si l'on se donne comme premier objectif la rééquilibration du bloc neuro-hypophysaire.

Le traitement sera d'autant plus prudent que le taux initial du cholestérol sera plus élevé. Les antithyroïdiens de synthèse seront toujours associés aux freinateurs hypophysaires (H-365, extrait thyroïdien). Toute montée certaine de la cholestérolémie donnera l'alarme et fera diminuer les thérapeutiques anti-

thyroïdiennes et augmenter l'efficacité du traitement hypophyso-freinateur. C'est dire l'intérêt primordial de l'établissement d'une courbe des variations du taux du cholestérol sanguin mesuré à intervalles rapprochés — tous les deux jours par exemple —. La répétition de ce dosage d'exécution facile fournira ainsi de précieuses déductions thérapeutiques.

La guérison de la maladie de Basedow paraît en dernière analyse subordonnée plus à une freination et à une équilibration hypophysaire au niveau physiologique qu'à une involution thyroïdienne.

---

Vu, le Doyen :  
BINET

Vu, le Président de Thèse :  
RICHET

Vu et Permis d'imprimer,  
le Recteur de l'Académie de Paris :  
SARRAILH



## Bibliographie

---

1. — PETERS (J.-P.), MAN (E.-B.). — *J. Clin. Investigation*, 1943, **22**, 707-714.
2. — BARTELS (E.-C.). — *J. of Clinical Endocrinology*, 1950, **10**, 1126-1135.
3. — MORRISON (L.-M.), HALL (L.), GONZALES (W.-F.). — *Am. Heart. J.*, 1949, **38**, 478.
4. — STEINER (A.), DOMANSKI (B.). — *Arch. Int. Med.*, 1943, **71**, 397-402.
5. — HURXTHAL (L.-M.), SIMPSON (H.-N.). — *J. Clin. Endocrinology*, 1941, **1**, 450-452.
6. — MAHAUX (J.). — *Acta Clinica Belgica*, 1949, **4**, fasc. II, 111-145.
7. — BEARDWOOD (J.-T.), LEVINSON (D.-C.). — *Clinics*, 1944, **3**, 672.
8. — ZONDEK (H.), TICHO (A.). — *British Medical J.*, 1945, **1**, 836-838.
9. — DONALD (J.-B.), DUNLOP (D.-M.). — *British Medical J.*, 1945, **1**, 117-118.
10. — APERT (E.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1913.
11. — LEDERER (J.). — Les relations thyro-ovariennes. Paris, 1946, Masson éditeur, 1 volume.
12. — HOET (J.-P.), LEDERER (J.). — Les hyperthyroïdies d'origine ovarienne. *Rapport du IV<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine*, 1949, Paris, Masson éditeur, 1 vol., 169-181.
13. — MULVANY (J.-H.). — *Am. J. Ophthalmology*, 1944, **20**, 589-612; 693-712; 820-832.

14. — JUSTIN-BESANÇON (L.). — *Presse Médicale*, 18 janvier 1936, 105.
15. — MEANS (J.-H.). — *Annals of Int. Med.*, 1945, 23, 779-789.
16. — BASEDOW (V.). — *Wochschr. f. d. Ges. Heilk.*, 1840, 14, 197-204 et 220-228.
17. — LAROCHE (G.), BARRE (Y.). — *Annales d'Endocrinologie*, 1942, 3, 183-186.
18. — BASTENIE (P.-A.), TAGNON (R.-F.). — *Acta Clinica Belgica*, 1946, 1, 531-535.
19. — HABERSHON (S.-O.). — *Lancet*, 1874, 1, 510.
20. — RICHEL (Ch.), MARANON (G.), RYMER (M.). — Pathologie de l'hypophyse. Données récentes. 1 vol., J.-B. Baillière édit., Paris, 1948.
21. — HIROSE (M.). — *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1912, 38, 1414.
22. — HAIK (G.-M.). — *Arch. of Surgery*, 1944, 48, 214.
23. — PIPER (J.), POULSEN (E.). — *Acta Med. Scand.*, 1947, 127, 439.
24. — TROTTER (W.-R.), EDEN (K.-C.). — *Quart. J. Med.*, 1942, 11, 229.
25. — DEL CASTILLO (E.-B.), REFORZO-MEMBRIVIS (S.-J.). — *Semana Med.*, 1939, 1, 1452.
26. — KLOTZ (H.-P.). — *Annales d'Endocrinologie*, 1949, 10, 597-603.
27. — MEANS (S.-J.-H.). — *Thyroid and its diseases*. 2<sup>e</sup> édition, 1948, J.-B. Lippincott éditeur.
28. — WILKINSON (C.-F.), HAND (E.-A.), FLIEGELMAN (M.-T.). — *Annals of Internal Medicine*, 1948, 29, 671-686.
29. — FOLDES (F.-F.), MURPHY (A.-J.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1946, 62, 218.
30. — BLIX (G.), TISELIUS (A.), SVENSSON (H.). — *The J. of Biol. Chemistry*, 1941, 137, 484-494.
31. — MAHAUX (J.), DELCOURT (R.). — *Annales d'Endocrinologie*, 1949, 10, 463-474.
32. — BARTLETT (W. Jr.). — *Arch. Surgery*, 1942, 45, 103-110.
33. — DE ROBERTIS (E.). — *J. of Clin. Endocrinology*, 1948, 8, 956-966.

34. — PURVES (H.-D.), GRIESBACH (W.-E.). — *The British J. of Exper. Pathol.*, 1949, 30, 23-30.
35. — EPSTEIN (A.-A.), LANDE (H.-J.). — *Arch. Int. Med.*, 1922, 30, 563-577.
36. — VIGNES (H.), GLOMAUD (G.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, 127, 585.
37. — HURXTHAL (L.-M.), PERKIN (H.-J.). — *Labey Clinic Bull.*, 1938, 19, 1.
38. — FLEISCHMANN (W.), WILKINS (L.). — *J. Clin. Endocrinology*, 1941, 1, 799.
39. — FLEISCHMANN (W.), SHUMACKER (H.-B.). — *Bull. of the John Hopkins Hospital*, 1942, 71, 175-183.
40. — SCHOENHEIMER (R.), BREUSCH (R.). — *J. Biol. Chem.*, 1933, 103, 439.
41. — PIJOAN (M.), WALTER (C.-C.). — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1937, 22, 968.
42. — MACKAY (E.-M.), SHERRILL (J.-W.). — *Endocrinology*, 1941, 28, 518.
43. — CHAIKOFF (I.-L.), ENTENMAN (C.), CHANGUS (G.-W.), REICHERT (F.-L.). — *Endocrinology*, 1941, 28, 797.
44. — NICHOLLS (E.-G.), PERLZWEIG (W.-A.). — *J. Clin. Investigation*, 1928, 5, 195.
45. — MURRAY (G.-R.). — *Brit. Med. Journal*, 1891, 2, 796.
46. — CACHERA (R.), LAMOTTE (M.), DARNIS (F.), RAYNAUD (J.). — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 26 mai 1949, 39, 1659-1681.
47. — MILLARD. — *Thèse Méd.*, Paris, 1888.
48. — DIEULAFOY. — *Gaz. Med. de Paris*, 13 juillet 1889.
49. — MAUDE (A.). — *Practitioner*, London, déc. 1891.
50. — MACKENZIE (H.). — *Edinburgh Med. Journal*, 1897, 1, 401.
51. — HARE (K.), PHILLIPS (D.-M.), BRADSHAW (J.), CHAMBERS (J.), HARE (R.-S.). — *Am. J. of Physiology*, 1944, 141, 187.
52. — HEINBECKER (P.), ROLF (D.), WHITE (H.-L.). — *Am. Journal of Physiology*, 1943, 139, 543.

53. — EILER (J.-J.), ALTHAUSEN (T.-L.), STOCKHOLM (M.). — *Am. Journal of Physiology*, 1943, 140, 699.
54. — FUJIMAKI, HILDEBRANDT. — *Arch. f. Exp. Path. und Pharm.*, 1924, 102, 226.
55. — HATAFUKU. — *Toboku Journ. Exper. Med.*, 1933, 21, 43.
56. — STROM ROAR. — *Acta Chir. Scandinavica*, 1942, suppl. 68.
57. — GUYE (P.), RUTISHAUSER (E.). — *Ann. Anat. Path. et Anat. Médic.-Chir.*, 1947, 17, 1.
58. — SCHOCKAERT (J.-A.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1931, 29, 306.
59. — LOEB (L.), FRIEDMANN (H.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1932, 29, 648.
60. — FRIEDGOOD (H.-B.). — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1934, 54, 48.
61. — SMELSER (G.-K.). — *Am. J. Opht.*, 1937, 20, 1189.
62. — PAULSON (D.-L.). — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1939, 14, 828.
63. — DOBYNS (M.-B.). — *Trans. Amer. A. Study of Goiter*, 1942, 46, 226-242.
64. — DOBYNS (M.-B.). — *Surg. Gynec. Obst.*, 1946, 82, 609-617 et 717-722.
65. — DOBYNS (M.-B.). — *J. of Clinical Endocrinology*, 1950, 10, 1202-1230.
66. — SMELSER (G.-K.). — *Amer. J. of Anatomy*, 1943, 72, 146-169.
67. — AIRD (R.-B.). — *Annals of Int. Med.*, 1941, 15, 564-581.
68. — ALBERT (A.). — *Endocrinology*, 1945, 389-406.
69. — FRAENKEL-CONRAT (J.), EVANS (H.-M.). — *The Amer. J. of Physio.*, 1942, 37, 200-211.
70. — MOORE (H.), LEVIN (L.), SMELSER (G.-K.). — *Journ. Biol. Chem.*, 1945, 157, 723.
71. — FISCHBERG (E.-M.). — *Journ. Biol. Chem.*, 1921, 81, 205-214.
72. — RABINOVITCH (I.-M.). — *Arch. of Int. Med.*, 1930, 46, 752-767.

73. — MACHEBEUF (M.-A.), SANDOR (C.). — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1931, 13, 745-757.
74. — ENTENMAN (C.), CHAIKOFF (I.-L.), REICHERT (P.-L.). — *Endocrinology*, 1942, 30, 802-815.
75. — THOMPSON (K.-W.), LONG (C.-N.). — *Endocrinology*, 1941, 28, 715-722.
76. — TURNER (K.-B.), DELAMATER (A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, 49, 150.
77. — WRIGHT (L.-E.-A.), ROBINSON (A.-R.), TRIKOJUS (V.-M.). — *Austral. Journal Exp. Biol. and Med. Science*, 1944, 22, 211.
78. — MAHAUX (J.). — *Essai de physio-pathologie thyro-hypophysaire*. 1947. Masson édit., Paris.
79. — LOESER (A.). — *Proc. Royal Soc. of Med.*, 1937, 30, 1445.
80. — ELMER (A.-W.), GIEDOSZ (B.), SCHAPS (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 33, 309-312.
81. — BEST, CAMPBELL. — *J. of Physiol.*, 1935, 86, 190-203.
82. — STROM ROAR. — *Acta Chir. Scandinavica*, 1942, suppl. 68.
83. — GUYE (P.), RUTISHAUSER (E.). — *Ann. Anat. Path. et Anat. Med.-Chir.*, 1947, 17, 1.
84. — ZAJIC. — *Pflüger's Archiv*, 1935, 235, 575.
85. — RUNDLE (F.-F.), POCHIN (E.-E.). — *Clinical Science*, 1944, 5, 17 et 51.
86. — RUNDLE (F.-F.), POCHIN (E.-E.). — *Clinical Science*, 1944, 4, 31.
87. — HAIK (G.-M.). — *Arch. of Surgery*, 1944, 48, 214.
88. — COHEN. — *British J. of Dermatology*, 1946, 58, 173.
89. — KLOTZ (H.-P.). — *Annales d'Endocrinologie*, 1949, 10, 597-603.
90. — PERRAULT (M.), VIGNALOU (J.), ETIENNE (M.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1949, 23 et 24, 1008-1013.
91. — PERRAULT (M.), VIGNALOU (J.). — *Communication au XXVII<sup>e</sup> Congrès de Médecine*, Genève, 30 septembre 1949, Masson édit., Paris, 1950.

92. — PERRAULT (M.), VIGNALOU (J.). — *Thérapie*, 1949, 4, n° 3, 120-125.
93. — PERRAULT (M.). — *Presse Médicale*, 27 septembre 1950, n° 59, 1010-1013.
94. — SOULAIRAC (A.), DESCLAUX (P.), TEYSSEYRE (Mlle J.), CHANÉAC (H.). — Association des Anatomistes, avril 1950.
95. — DE GENNES (L.), MAHOUDÉAU (D.), BRICAIRE (H.), VUILLAUMEY (J.). — *Presse Médicale*, 22 juillet 1950, n° 47, 848.
96. — BRAIN RUSSELL. — *Proc. of the Royal Society of Med.*, 1945, 38, n° 12.
97. — NAFFZIGER (H.-C.). — *Trans. Am. Surg. Assoc.*, 1939, 49, 168.
98. — CACHERA (R.), LAMOTTE (M.), MASSE (N.). — *Annales d'Endocrinologie*, 1949, 10, 548-556.)